



Prise en charge des métastases osseuses : bénéfices de la RCP-OOS

Cours du GOLF
Paris, 10 octobre 2018

Cyrille B. Confavreux
Service de Rhumatologie Sud
CEMOS

Inserm U1033- Université de Lyon - Hospices Civils de Lyon



Oncopneumologie - Cancérologie osseuse - Lyon

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

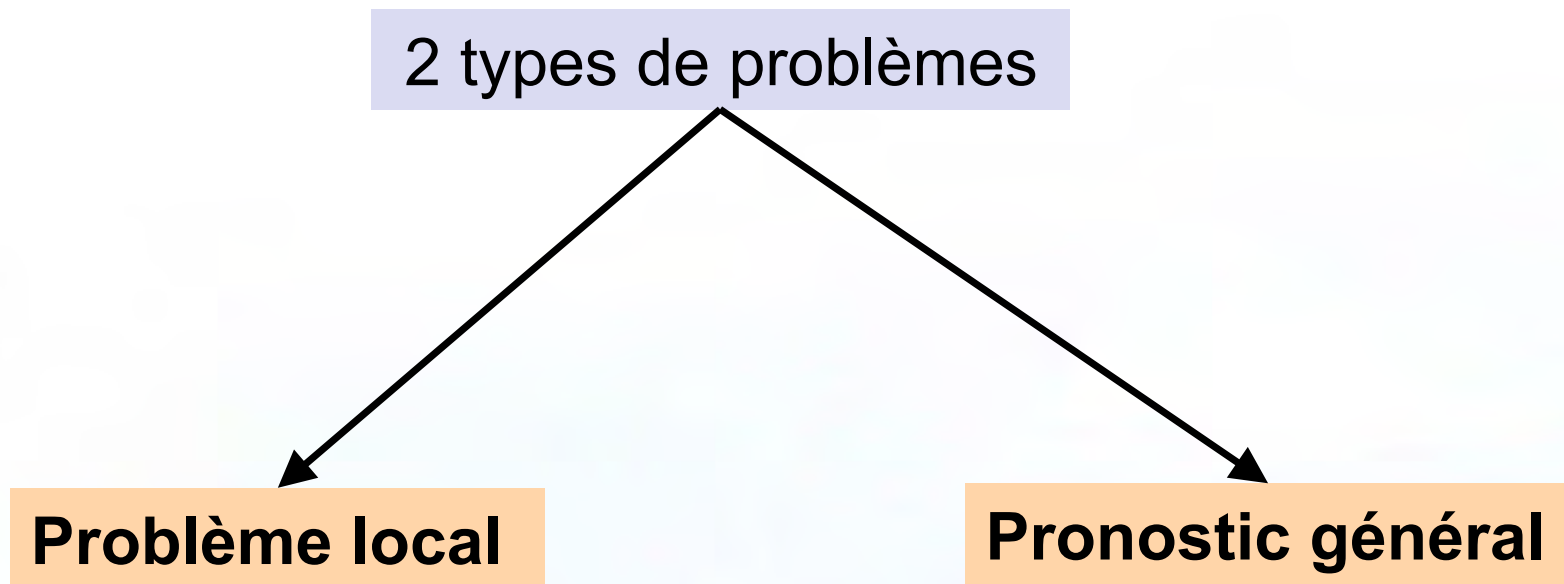
Conflits d'intérêt

- Orateurs oncologie : Lilly, Amgen, Celgène

Pourquoi les métastases osseuses sont-elles importantes dans la prise en charge des patients ?

- ✓ Fréquentes ++++
 - ✓ 50% des patients avec métastases osseuses vont être symptomatiques
 - ✓ Quand EO grave = gêne dans la prise en charge oncologique
- => anticipation

Métastases Osseuses



2 types de problèmes

```
graph TD; A[2 types de problèmes] --> B[Problème local]; A --> C[Pronostic général];
```

Problème local

Pronostic général

Propositions de réponse

- ✓ Approche transversale de rhumato-cancérologie
 - ✓ Support de la RCP-OOS pour une action conjointe harmonieuse
 - ✓ Sensibiliser / former
 - ✓ Développer une recherche dédiée
-

Les ENJEUX DE LA RCP - OOS

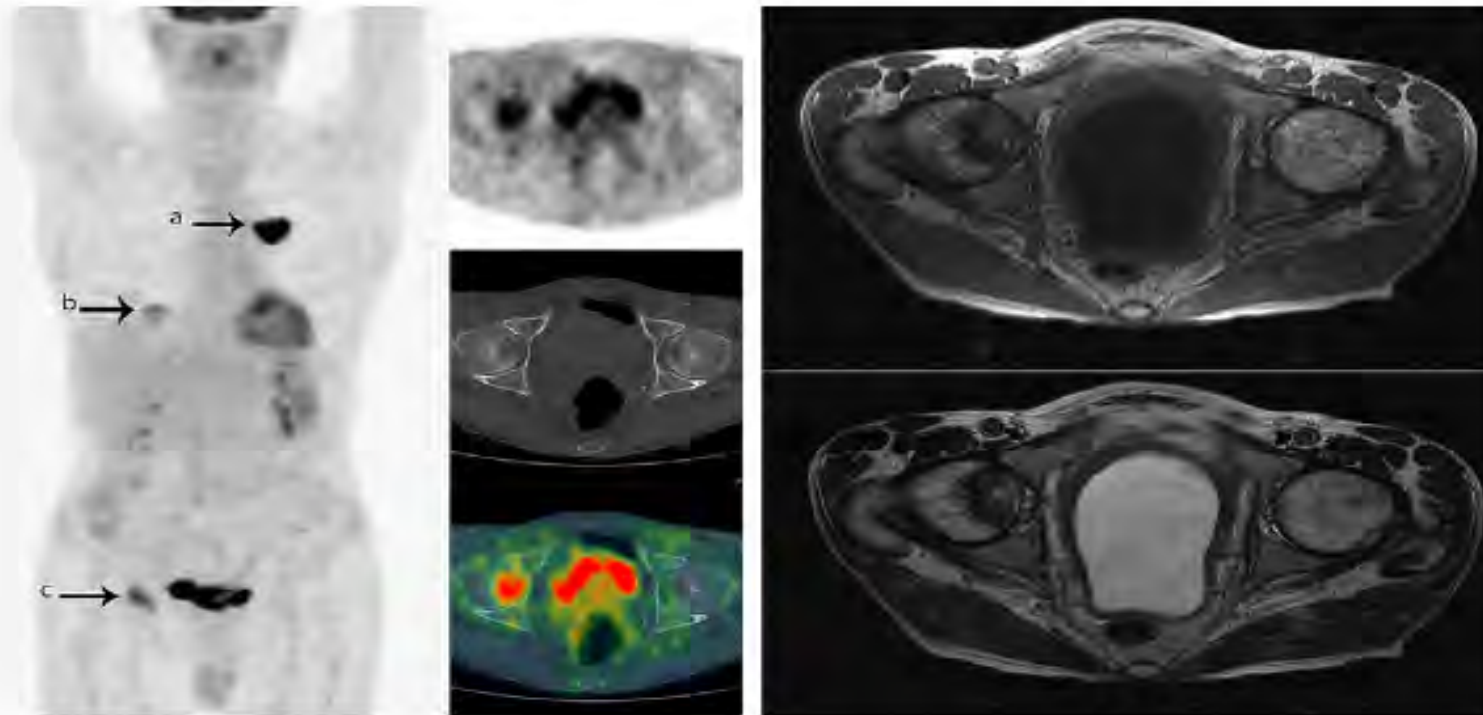
« *Oncologie Osseuse Secondaire* »



Enjeu n°1 : le diagnostic différentiel



Cas n°1

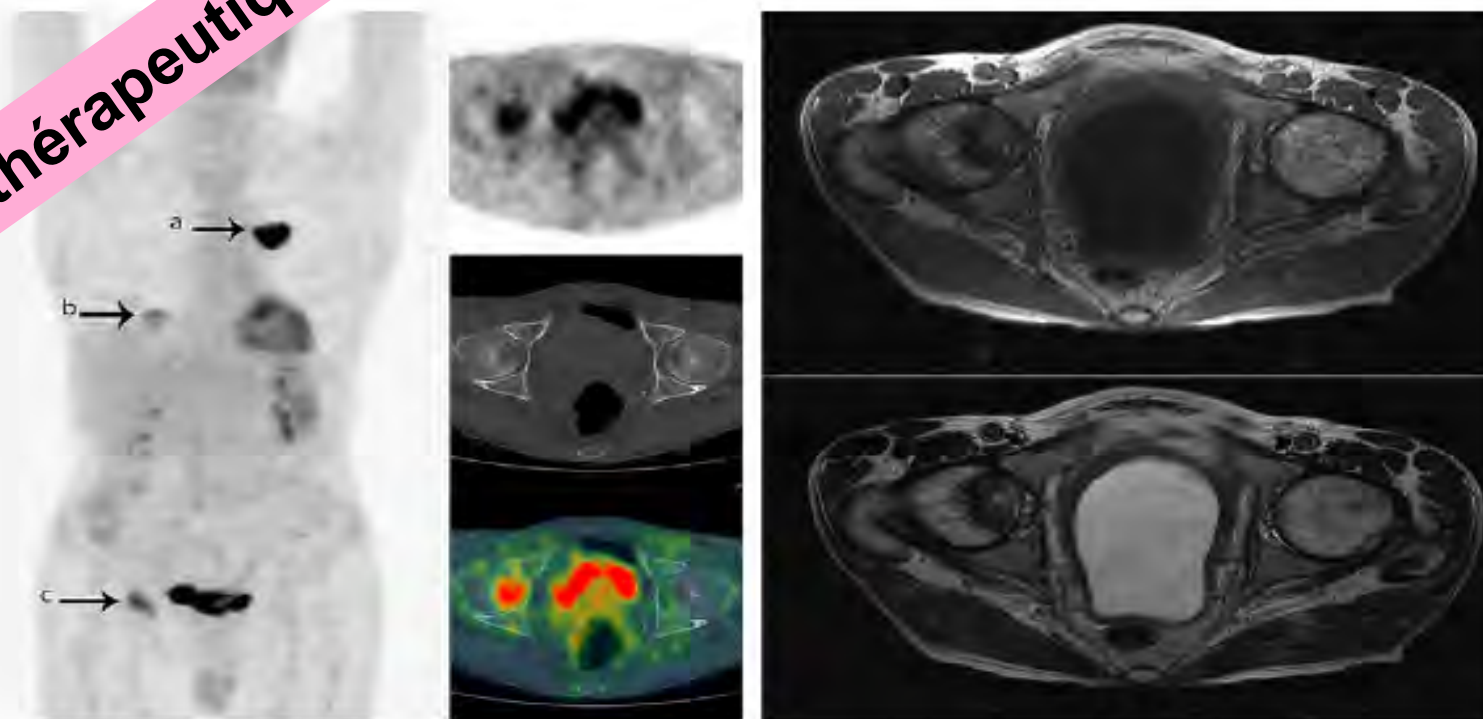


- **Cancer pulmonaire, douleur brutale hanche droite.**

False-positive uptake on 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in oncological imaging, *Clin Radiol*, April 2011

Cas n°1

Enjeu thérapeutique



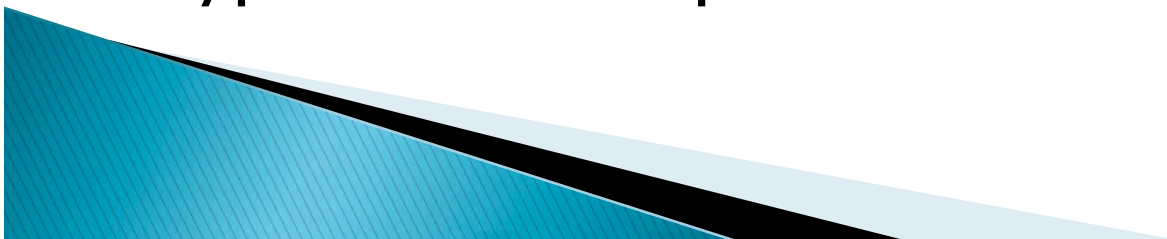
- Cancer pulmonaire, douleur brutale hanche droite.

Ostéonécrose aseptique

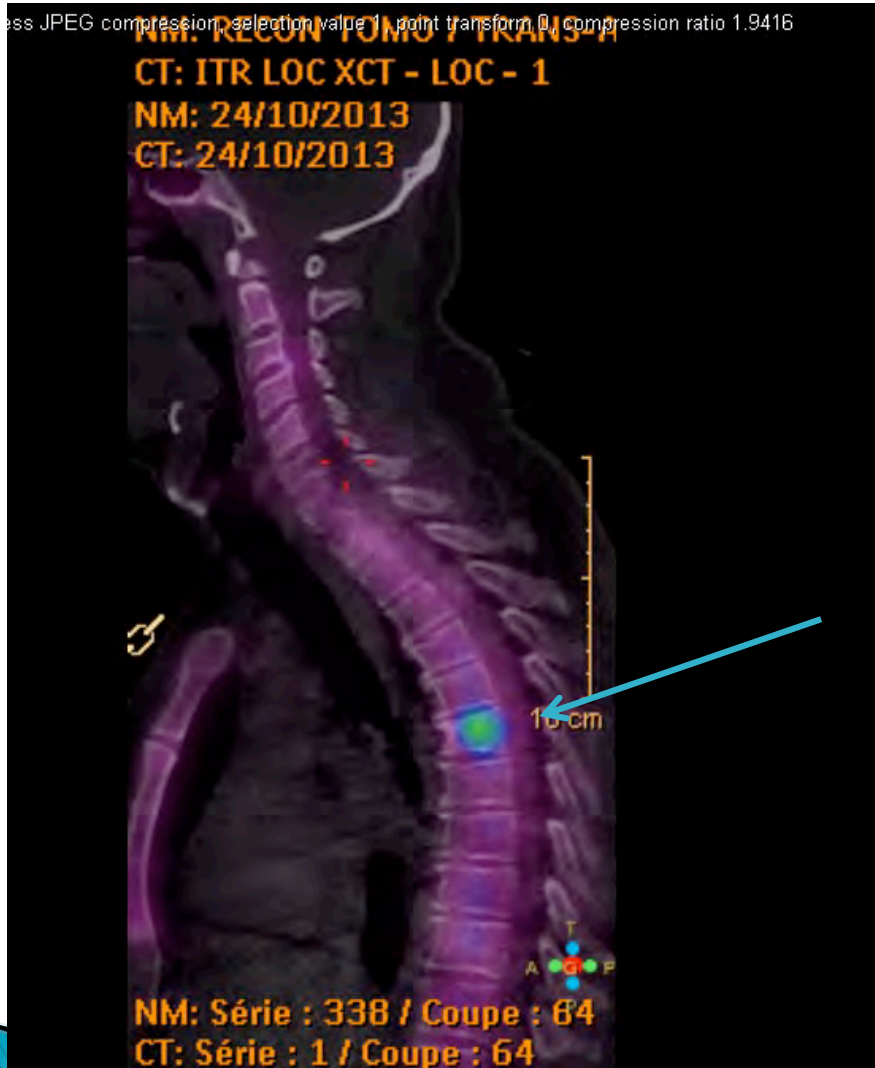
False-positive uptake on 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in oncological imaging, Clin Radiol, April 2011

Cas n°2

- ▶ Découverte sur un TAP au cours d'un suivi de BPCO, chez un patient de 64 ans, d'une lésion pulmonaire de 2 cm du lobe supérieur droit.
 - ▶ 1 ganglion du hile droit.
 - ▶ Patient en bon état général, PS=0. HTA équilibrée.
- => Réalisation d'un PET scan qui montre la tumeur et le ganglion. En plus lésion hypermétabolique de T6.



Cas n°2: bilan d'extension



PET 18FDG
scanner

Qu'en pensez-vous? Que faire ?

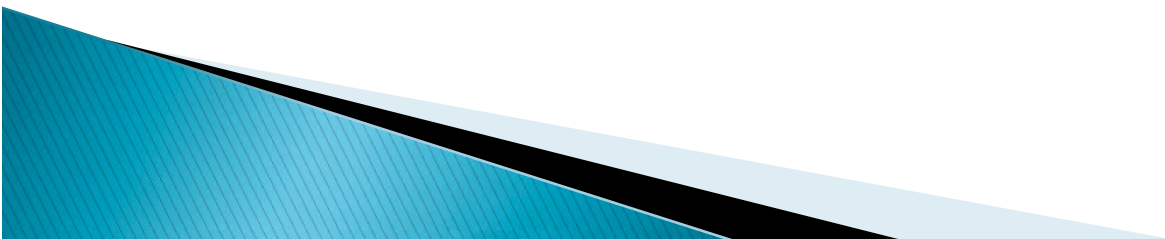
Cas n°2

Qu'en pensez-vous ? Que faire ?

Est-ce bien une métastase ?



- ▶ Imagerie centrée (scanner +/- IRM)
 - ▶ Avis rhumatologique
- ▶ Si besoin biopsie de la lésion unique



Cas n°2: imagerie dédiée

Reconstruction scanner

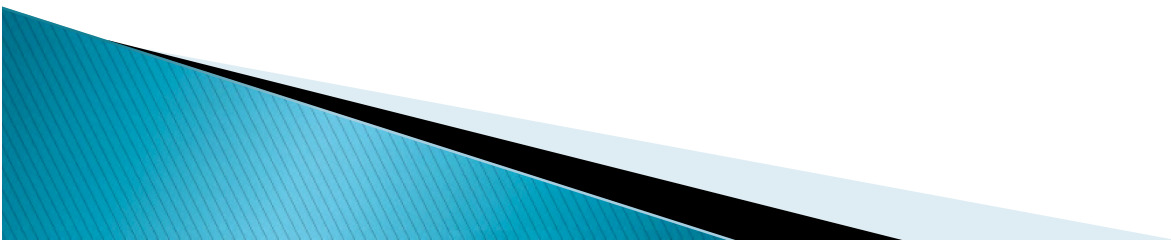


IRM - T2



Cas n°2 :

- ▶ Fracture ostéoporotique !
- ▶ Pas de CI à la chirurgie, la tumeur reste localisée...
- ▶ TEP au ^{18}F FDG= piège d'imagerie



Enjeu n°2 : le diagnostic positif

Révolution majeure dans la lutte contre le cancer: le profil moléculaire et la médecine personnalisée

Profil moléculaire des KC du poumon et ostéophilie...

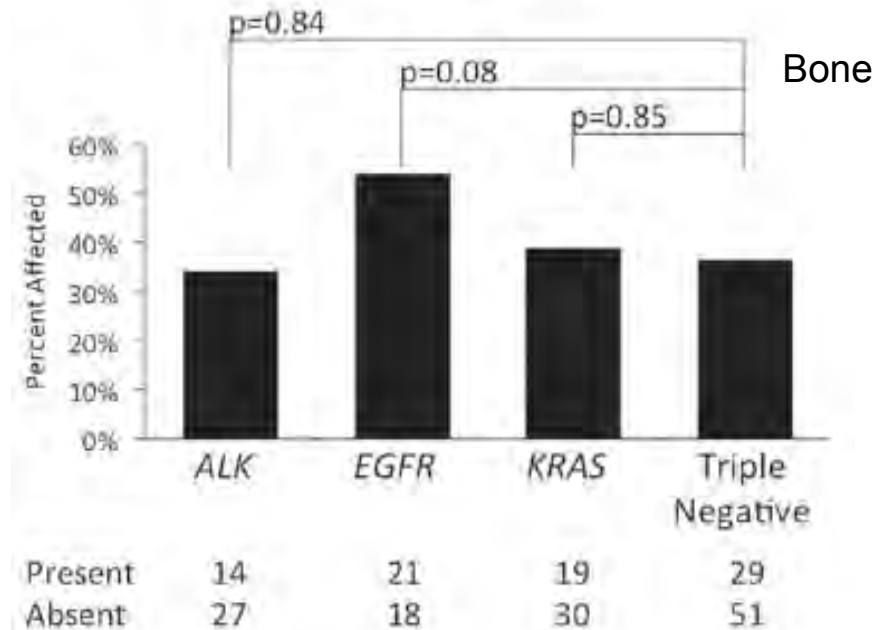
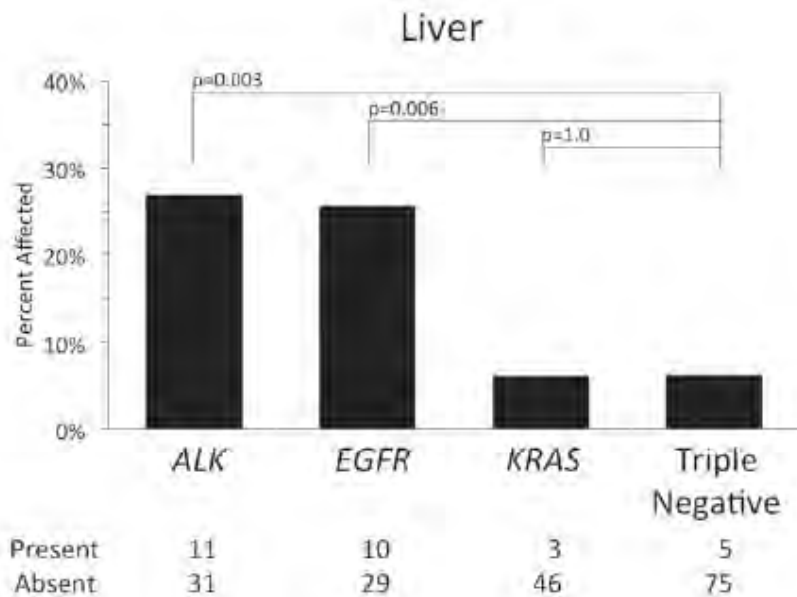
NSCLC molecular cohort

Characteristic	<i>ALK+</i>	<i>EGFR+</i>	<i>KRAS+</i>	Triple Negative	Total
Total	41 (20)	39 (19)	49 (23)	80 (38)	209
Histology					
<u>Adenocarcinoma</u>	38 (93)	37 (95)	47 (96)	78 (98)	200 (96)
Large cell	1 (2)	0	2 (4)	0	5 (2)
Not otherwise specified	2 (5)	2 (5)	0	2 (3)	6 (3)

Profil moléculaire des KC du poumon et ostéophilie...

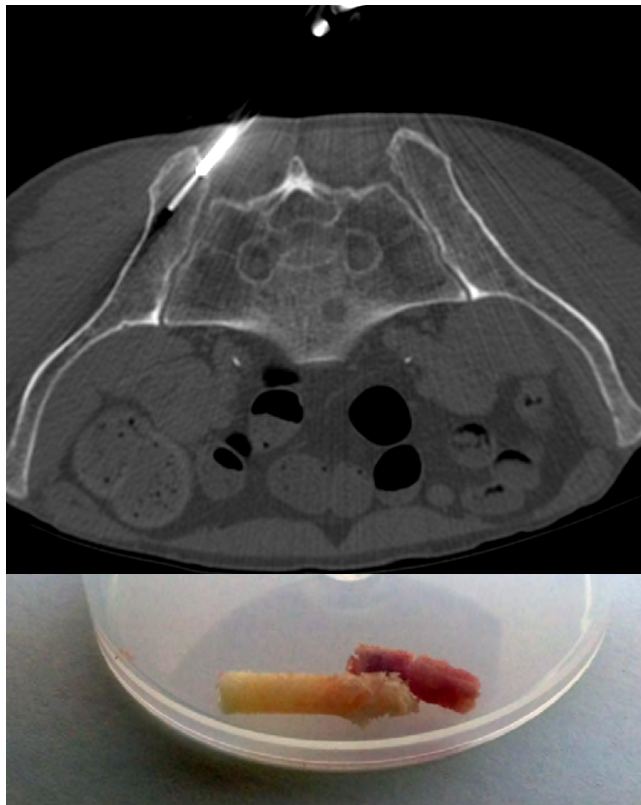
NSCLC molecular cohort

Characteristic	<i>ALK</i> +	<i>EGFR</i> +	<i>KRAS</i> +	Triple Negative	Total
Total	41 (20)	39 (19)	49 (23)	80 (38)	209
Histology					
<u>Adenocarcinoma</u>	38 (93)	37 (95)	47 (96)	78 (98)	200 (96)
Large cell	1 (2)	0	2 (4)	0	5 (2)
Not otherwise specified	2 (5)	2 (5)	0	2 (3)	6 (3)

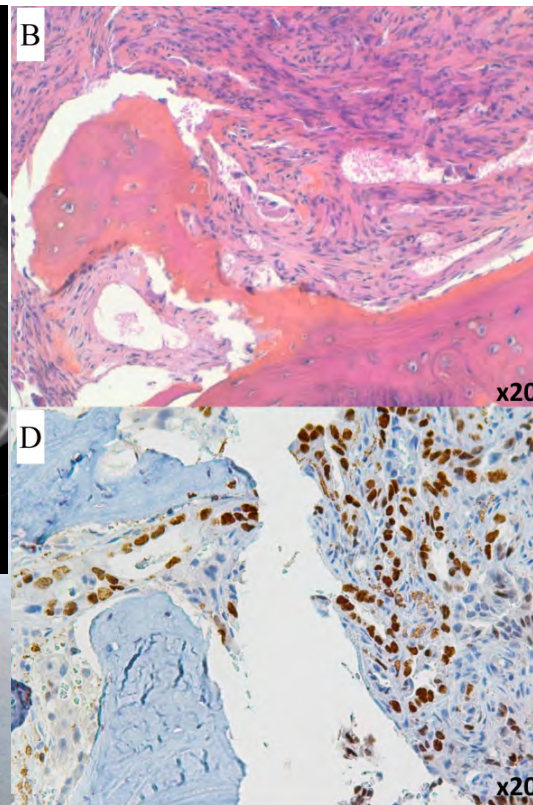


Biopsie osseuse diagnostique et profil moléculaire

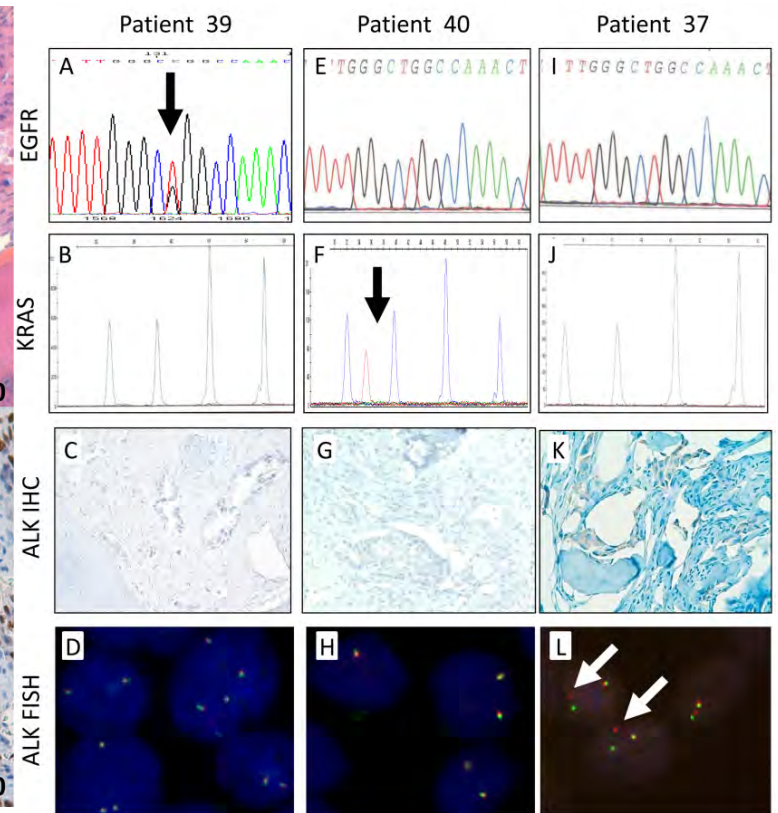
Biopsie osseuse sous canner d'une aile iliaque droite chez un patient suspect de cancer du poumon stade IV d'emblée



Histologie
Coloration H&E (B)
IHC – TTF1 positive (D)



Biologie moléculaire sur biopsie osseuse
Profil moléculaire de 3 patients différents



Efficacité du diagnostic moléculaire

		adenocarcinoma lung cancers n=49 (100%)		
		No decalcification n=24 (49%)	EDTA n=21 (43%)	NA n=4 (8%)
Diagnostic moléculaire	Impossible	0 (0%)	1 (4,5%)	4 (100%)
	Incomplet	1 (4%)	2 (9,5%)	0 (0%)
	Complet	23 (96%)	18 (86%)	0 (0%)

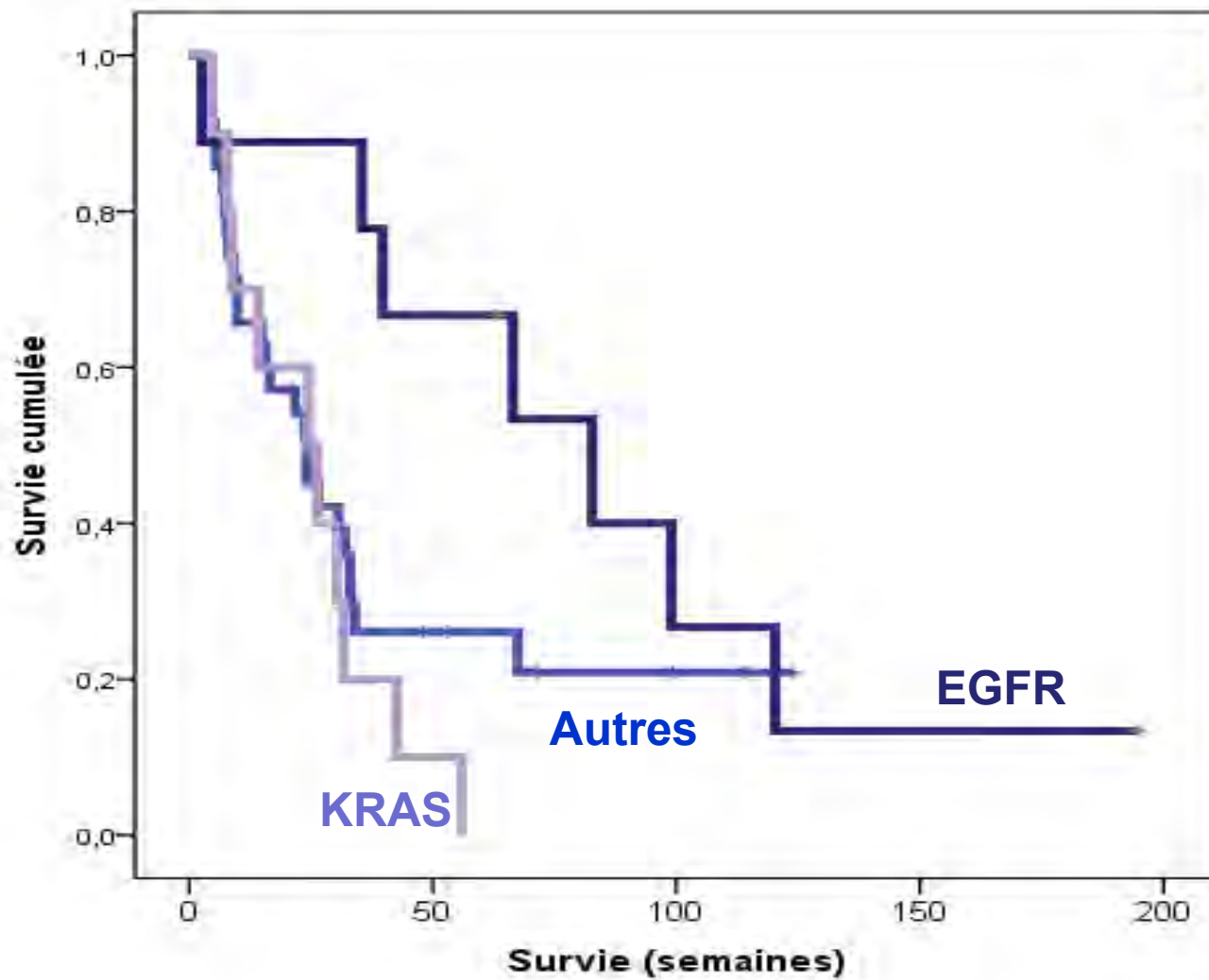
Diagnostic moléculaire complet dans 91% des cas

Profil moléculaire des métastases osseuses d'adénocarcinomes pulmonaires

- Chez les 45 patients dont le prélèvement a été traité sans décalcification ou par EDTA, on observe:

	KRAS	EGFR	EMLK-ALK	HER2	Pas de mutation retrouvée
No decalcification	10	3	0	0	10
EDTA	4	3	1	1	9
Total (45 patients)	14 (31.1%)	6 (13.3%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	19 (42.2%)

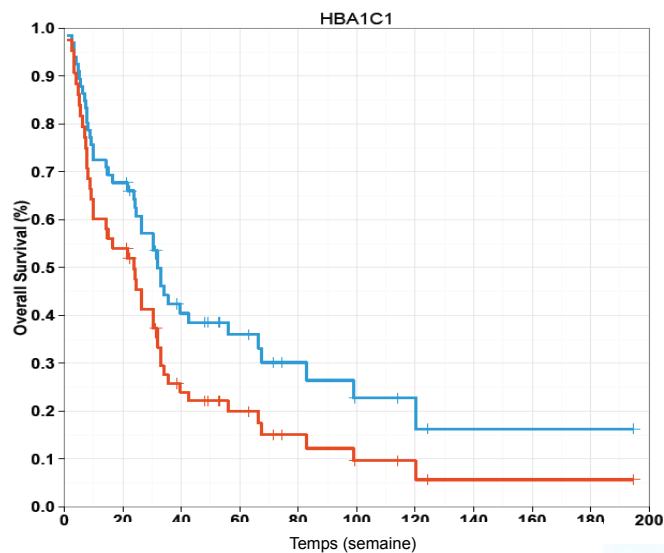
Plus de 50% des patients mutés



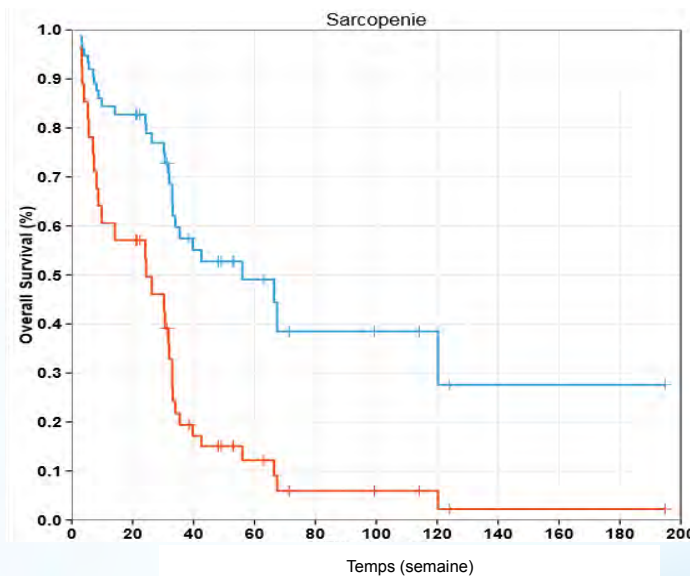
KRAS est associé à un mauvais pronostic

Paramètres métaboliques associés à la survie

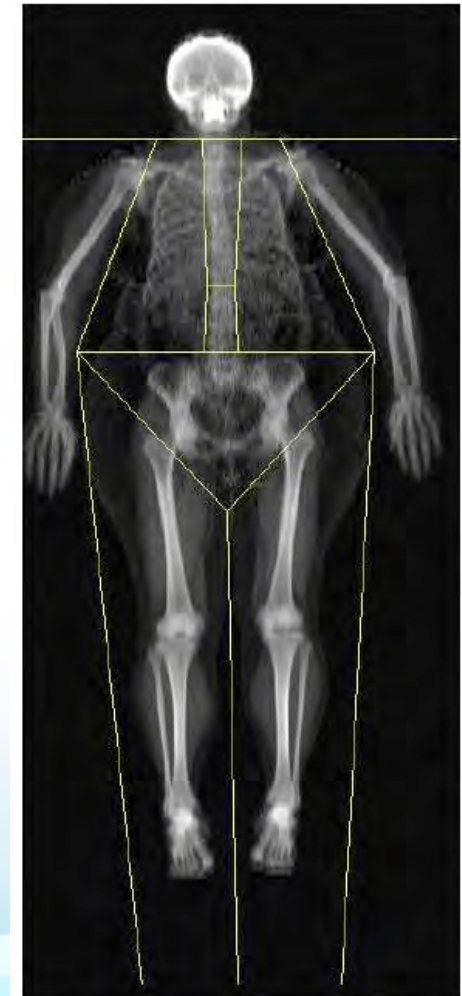
- Estimation de la cachexie de façon indirecte
 - HbA1C
 - Densitométrie corps entier



— HBA1C basse
(<5,4%)



— Sarcopénie



Enjeu n°3 : la bonne santé osseuse



Bonne santé osseuse

Fracture

Douleur

Hypercalcémie

Compression
médullaire et
nerveuse

- **Traitements systémiques osseux**
- **Gestes locaux**
 - Vertébroplastie
 - Cryothérapie, radiofréquence
 - Chirurgie
 - Radiothérapie
 - Immobilisation

Traitements systémiques osseux



= Blocage du cercle vicieux
en plus du traitement étiologique

- = action des anti-résorptifs
- Bisphosphonates
 - Dénosumab

Les bisphosphonates

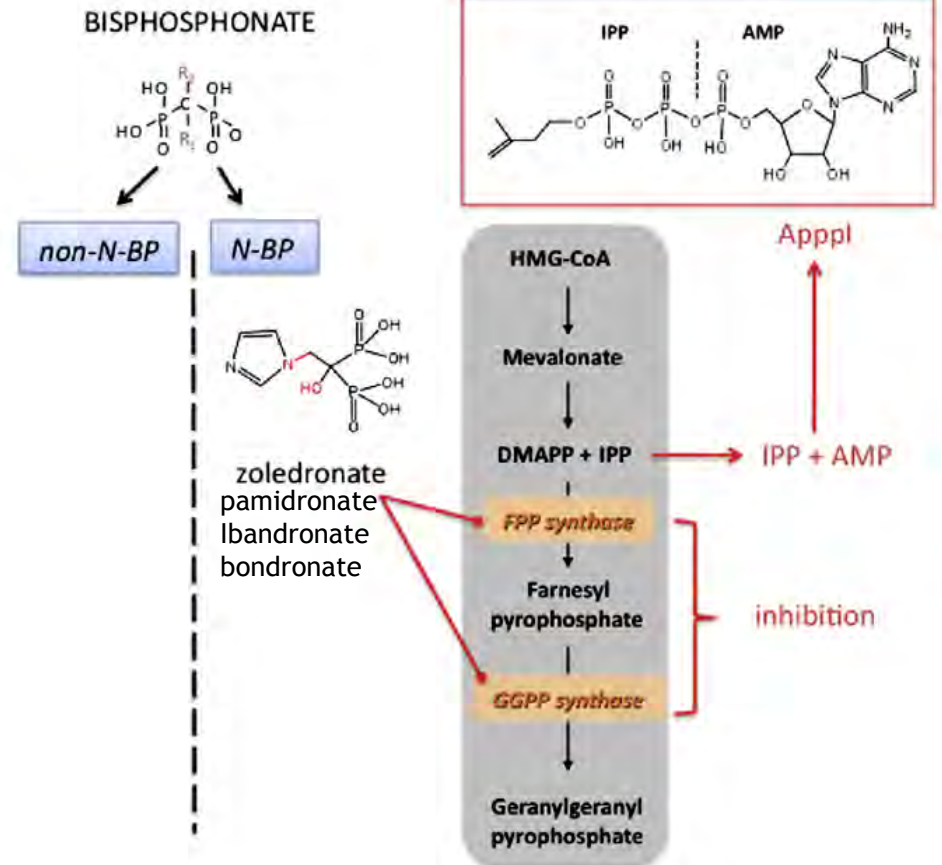
Analogue du pyrophosphate

- **Les BP non-azotés**

production analogue toxique ATP
(mort cellulaire)

- **Les BP azotés**

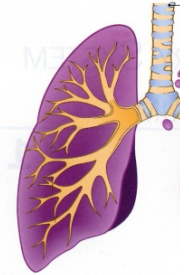
inhibition de la voie des mévalonates
(FPP synthase et la GGPP synthase)
essentielle pour la prénylation des
protéines liant le GTP.



Etude randomisée zolédronate versus placebo

- 773 patients, métastases osseuses de tumeurs solides autres que sein et prostate
- Randomisation 4 mg, 8 mg, placebo
 - > Dose de 8 mg ramenée à 4 en cours d'étude
- 2 analyses rapportées
 - 9 mois de suivi (Rosen JCO 2003)
 - 21 mois de suivi (Rosen Cancer 2004)

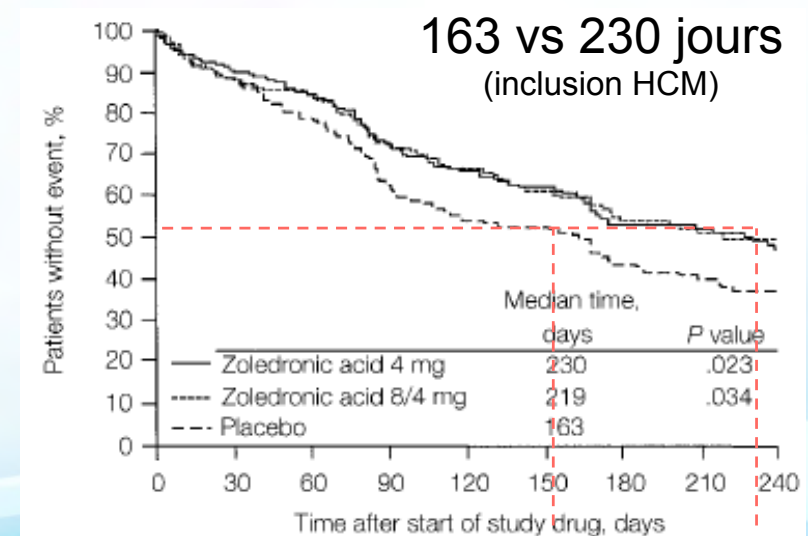
Poumon et autres : Zoledronate vs Placebo



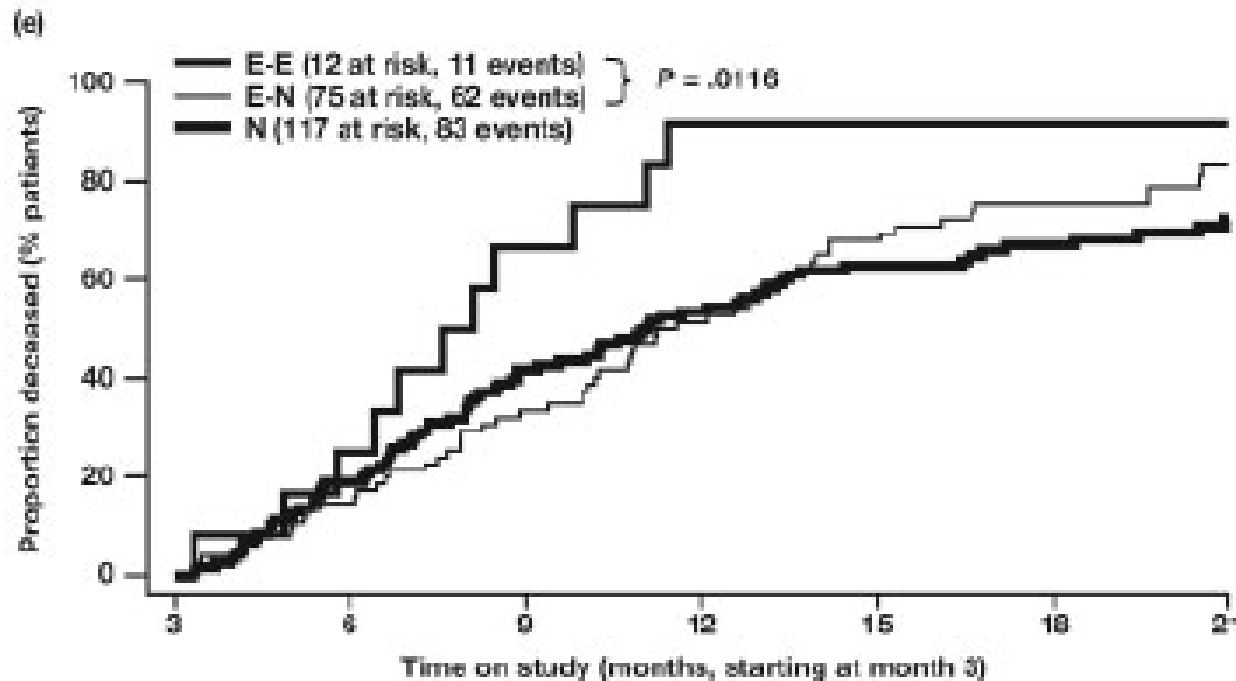
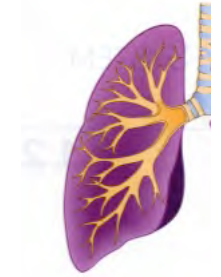
Skeletal-Related Event	Zoledronic Acid 4 mg (n = 257)		Zoledronic Acid 8/4 mg (n = 266)		Placebo (n = 250)		
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Radiation to bone	69	27	70	26	81	32	P<0.05
Pathologic fracture	40	16	31	12	53	21	P<0.05
Vertebral	20	8	13	5	30	12	
Nonvertebral	26	10	21	8	29	12	
Surgery to bone	11	4	14	5	9	4	
Spinal cord compression	7	3	7	3	10	4	
Hypercalcemia of malignancy	0	0	2	1	8	3	P<0.05
Any skeletal-related event	97	38	93	35	117	47	P<0.05

- Rythme mensuel
- Analyse 9 mois

Histologie	Répartition patients (%)
Poumon non petites cellules	49%
Poumons petites cellules	7%
Rein	11%
Primitif inconnu	7%
Tête et cou	2%
Thyroïde	1%
Autres	24%



Normalisation des biomarqueurs sous zoledronate

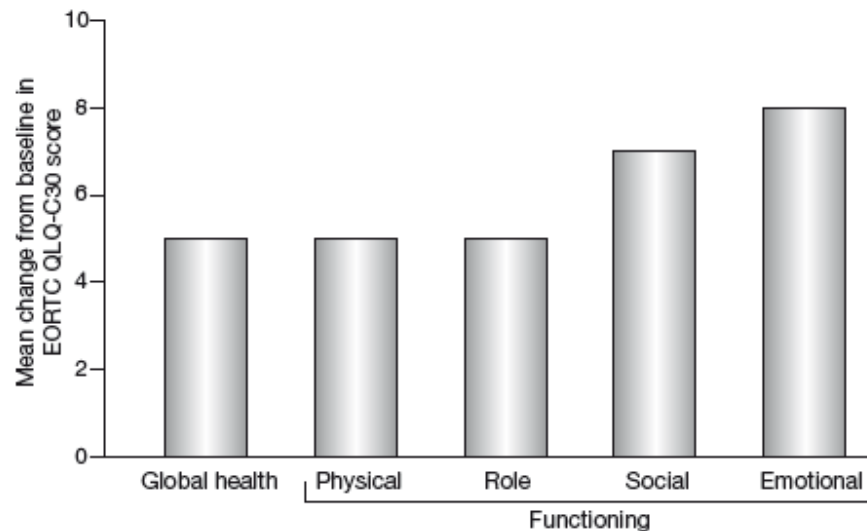


NTXu initial et à M3
dans les essais zoledronate
de phase III

Normalisation des NTXu en
3 mois est corrélée à une
amélioration de la survie
globale par rapport aux
patients qui restent élevés

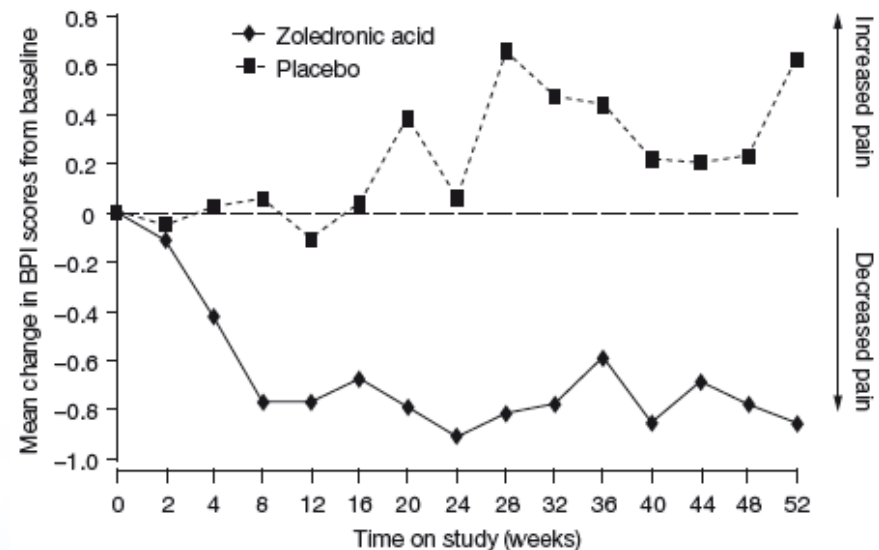
Poumons non petites cellules
N=204

BP sur la qualité de vie et la douleur



Essai japonais contre placebo
Cancer du sein

Amélioration de la **qualité de vie** après 9 mois de traitement par zoledronate (sauf pour le role) par rapport à l'inclusion.
(Kohno JCO 2005)

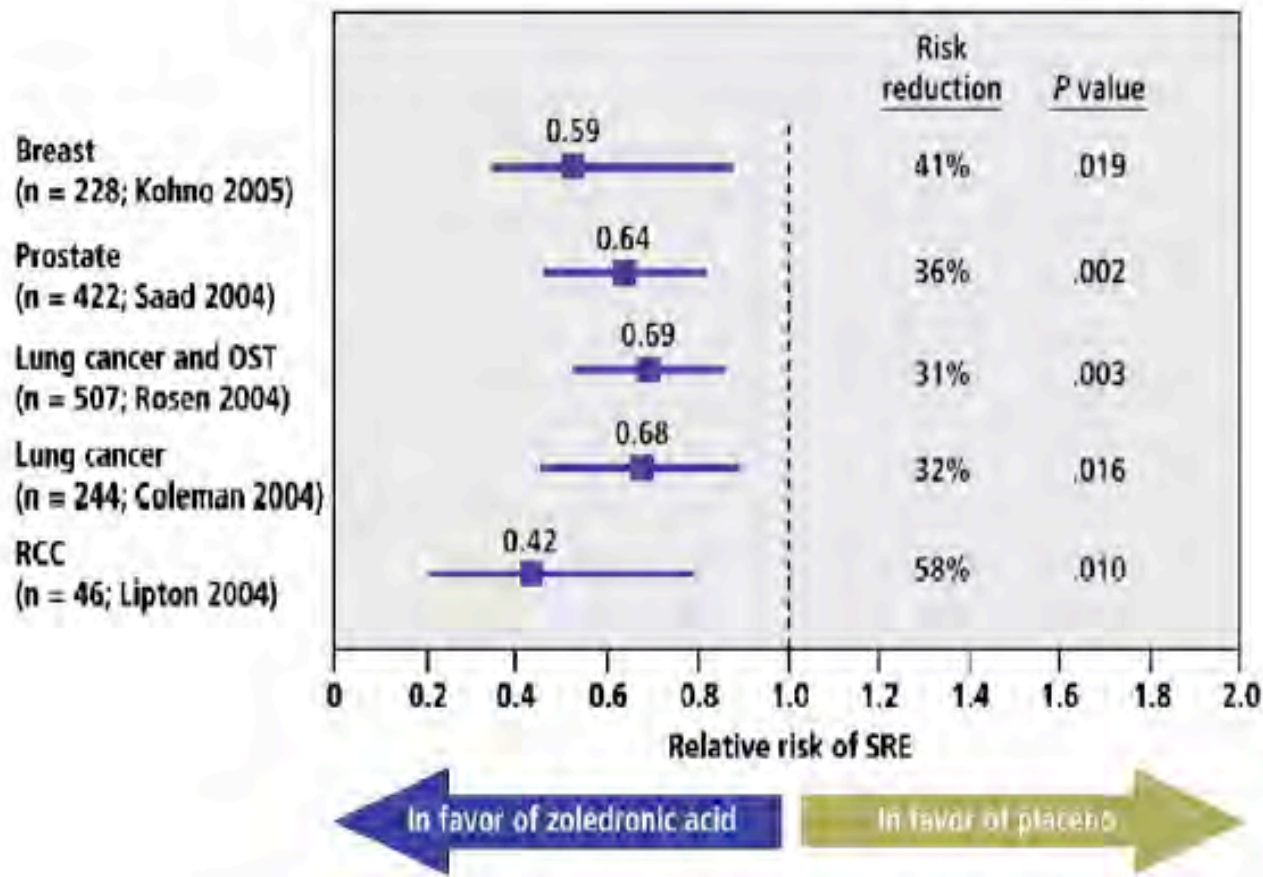


Essai contre placebo
Cancer du sein

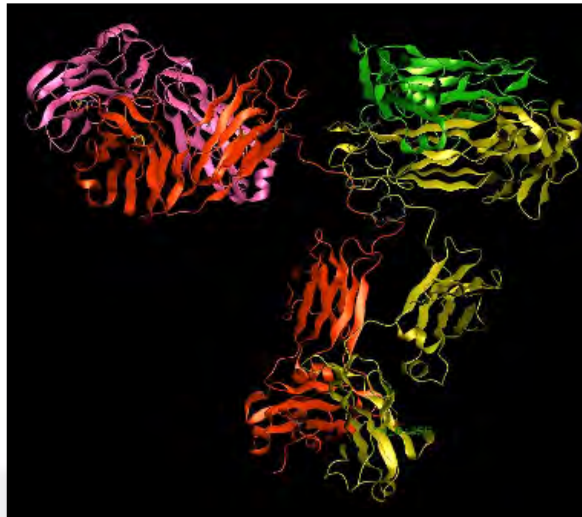
Amélioration d'un index composite de la **douleur** (*Brief Pain Inventory*) et qualité de vie dès 4 semaines de traitement par zoledronate par rapport au placebo.

(Wardley Br J Cancer 2005)

Acide zolédronique : efficacité démontrée dans différents types de tumeurs

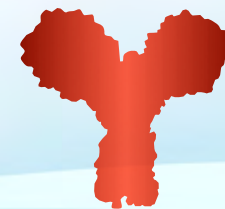


Le dénosumab



DENse **OS** **hU**man **M**onoclonal **A**nti**B**ody

- Anticorps monoclonal entièrement humain
- Isotype IgG₂
- Haute affinité pour le RANK ligand humain



Dénosumab et métastases osseuses tumeurs solides (sauf sein et prostate), MM

Principaux critères d'inclusion

Adultes atteints de tumeurs solides et de métastases osseuses (sauf sein et prostate) ou de myélome multiple

Principaux critères d'exclusion

Administration actuelle ou antérieure de bisphosphonates intraveineux

Denosumab 120 mg SC/4w et placebo IV* (N = 886)

Suppléments de calcium et de vitamine D

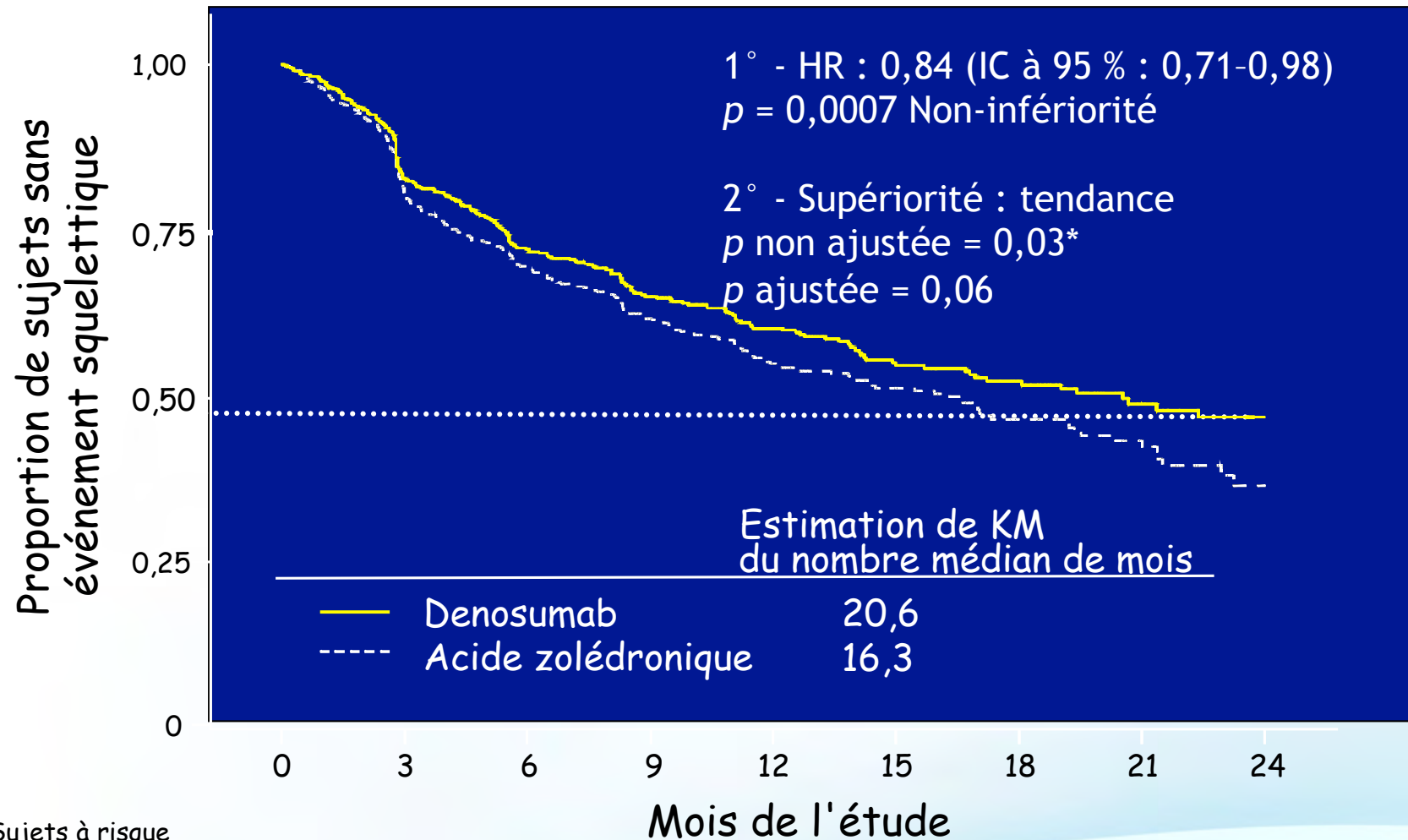
Acide zolédronique 4 mg/4w IV* et placebo SC (N = 890)

*Dose du produit IV ajustée pour la clairance de la créatinine initiale et intervalles ultérieurs entre les doses déterminés par la créatininémie (selon les mentions légales de Zometa®)

Caractéristiques initiales

Caractéristique, n (%) ou médiane	Acide zolédronique (N = 890)	Denosumab (N = 886)
Hommes	552 (62)	588 (66)
Age (ans)	61	60
<i>Type de tumeur primitive</i>		
Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules	345 (39)	343 (39)
Myélome multiple	93 (10)	86 (10)
Autre	452 (51)	457 (52)
Indice de performance ECOG de 0 ou 1	728 (82)	748 (84)
Temps entre la première métastase osseuse et la randomisation (mois)	2	2
<i>SRE antérieurs</i>	446 (50)	440 (50)
Présence de métastases viscérales	448 (50)	474 (53)

Délai de survenue du premier SRE pendant l'étude



Sujets à risque

Acide zoledronique	890	578	376	261	194	126	86	47
Denosumab	886	582	387	266	202	134	96	55

*En raison de l'ajustement pour multiplicité

Questions non résolues

- OK pour mise en route d'un IRO au stade métastatique osseux. Certains nombre d'arguments en faveur du Dmab
- Mais du fait de la transformation des pronostiques:
 - Bonne observance sur 2 ans
 - Réévaluation à 2 ans de qualité: douleur ? risque fracturaire ?
 - Faut-il interrompre après la première séquence ?
 - Quel critère ? Remodelage, aspect radiologique
 - Comment ? Verrouillage ? Place des marqueurs du remodelage?
 - Quel suivi ensuite ?

Traitements locaux

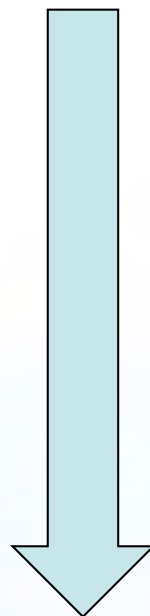


Problématique ????

Cartographie des lésions

Evaluation

- douleur
- risque neurologique
- risque fracturaire

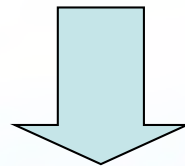


Identification des lésions à cibler

1) Quel est l'examen approprié pour la cartographie des lésions ?

1) Quel est l'examen approprié pour la cartographie des lésions ?

- Historiquement, cartographie des métastases par scintigraphie osseuse
- Avec augmentation accessibilité du PET-scan, on observe un glissement des pratiques



Le bilan d'extension osseux est-il mieux fait par le PET-scan que par la scintigraphie osseuse pour les cancers du poumon métastatiques ?

L'utilisation du PET-scan systématique est-elle justifiée ?

Paramètres mesurés

POUMOS-IMAGE

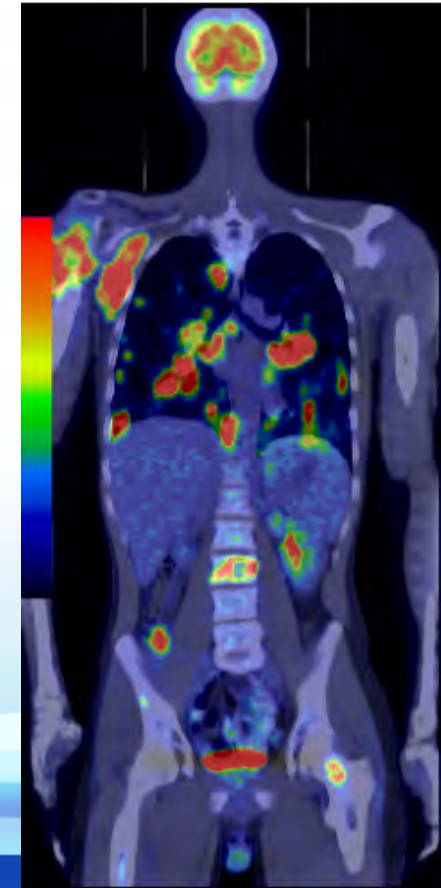
Nombre de lésions osseuses identifiées

Scintigraphie osseuse
HDMP – Tc^{99m}

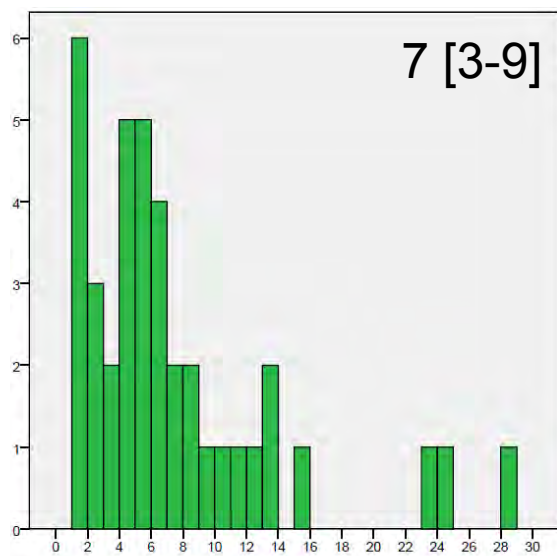


- Nombre total ± côtes
- Localisations à risque
 - Rachis
 - Fémur
 - Humérus

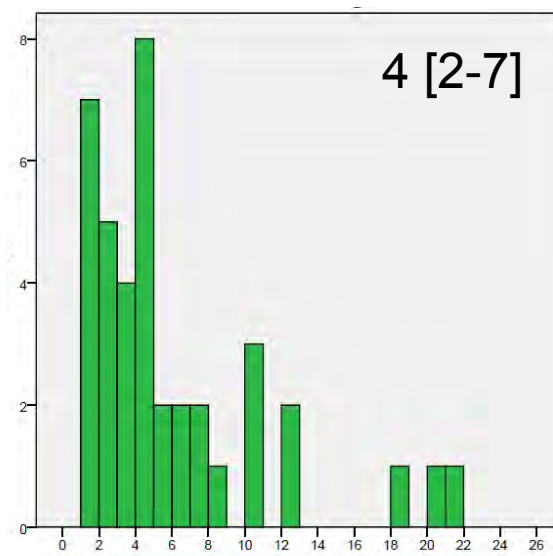
PET-scan
18-FDG



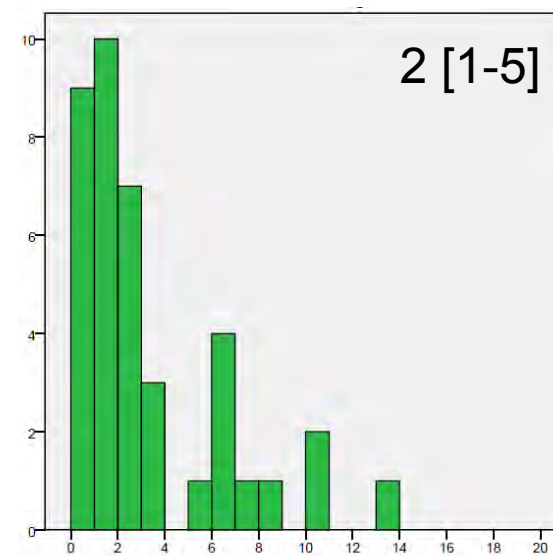
SO



Total



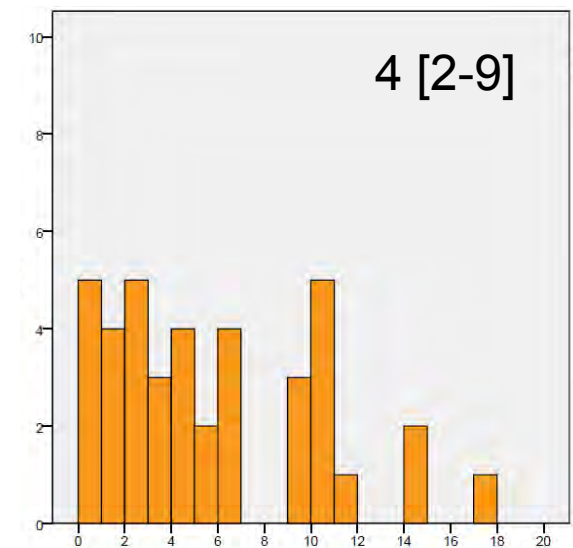
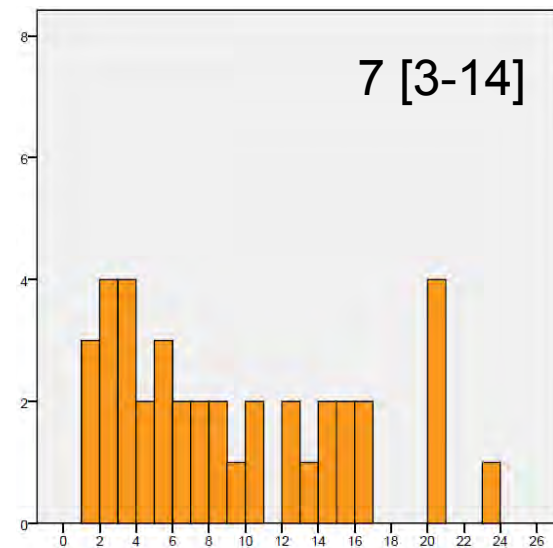
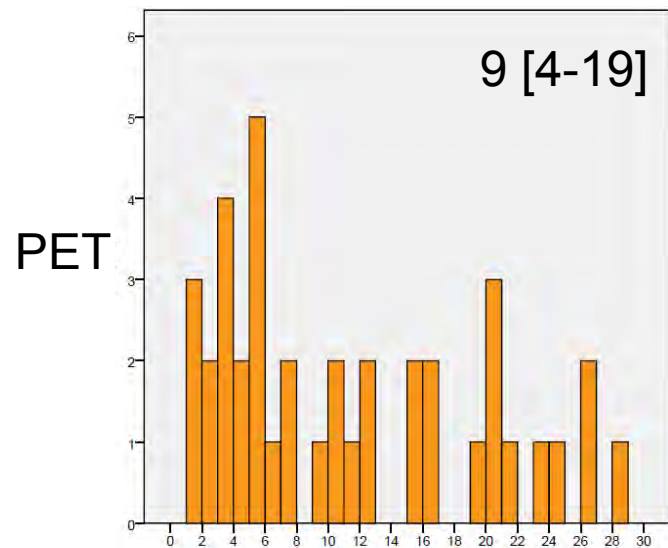
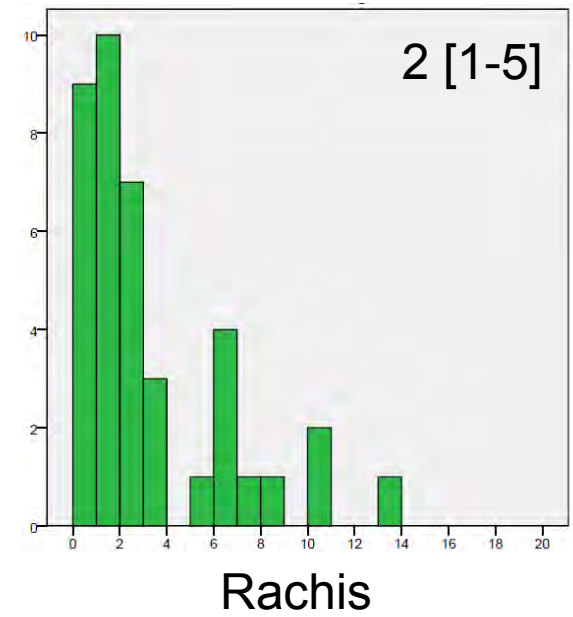
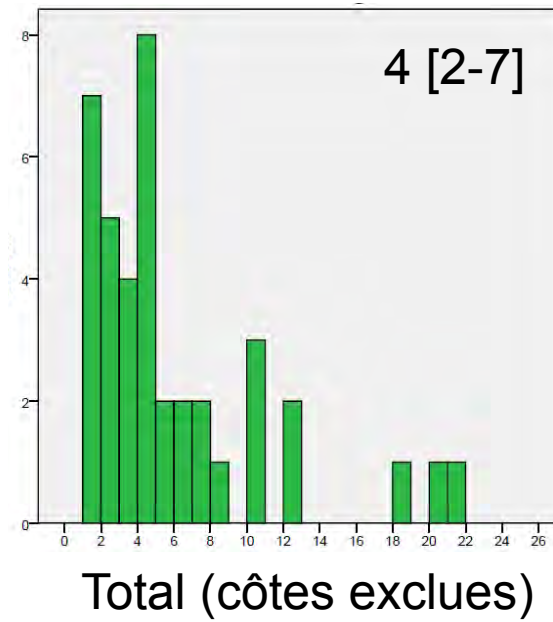
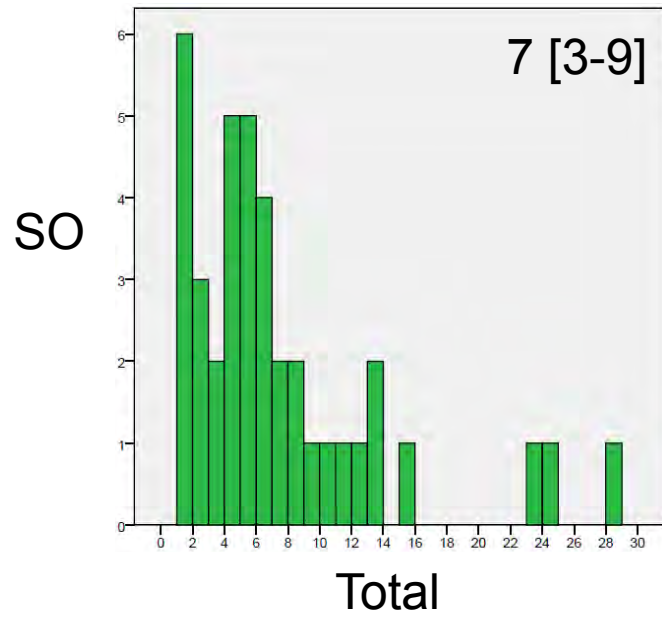
Total (côtes exclues)



Rachis

PET

Le PET-scan est supérieur à la SO



p=0.001

médiane [Q1-Q3] Test-non paramétriques appariés pour 2 échantillons

Comparaison exploratoire des os longs

Test de Chi-2 indicatif (p<0,001)

		Scintigraphie osseuse	
		Non	Métastases fémorales
PET_scan	Non	23	3
	Métastases fémorales	8	13

$\Delta = 20\%$ 87% d'identification en PET-scan
67% d'identification en SO

$\times 2,6$ 12,5% de faux négatifs en PET-scan
33% d'identification en SO

Message de POUMOS image

- Le PET-scan au 18-FDG est supérieur à la scintigraphie osseuse pour la cartographie des métastases osseuses des adénocarcinomes bronchiques
 - Nombre de lésions
 - Identification lésions à risque
- PET-scan au moins jusqu'aux genoux
- Suggestion d'une nouvelle recommandation:
 - « une fois le diagnostic d'adénocarcinome bronchique métastatique posé, il est souhaitable de réaliser un PET-scan pour le bilan d'extension osseux et la recherche de lésion à risque fracturaire »

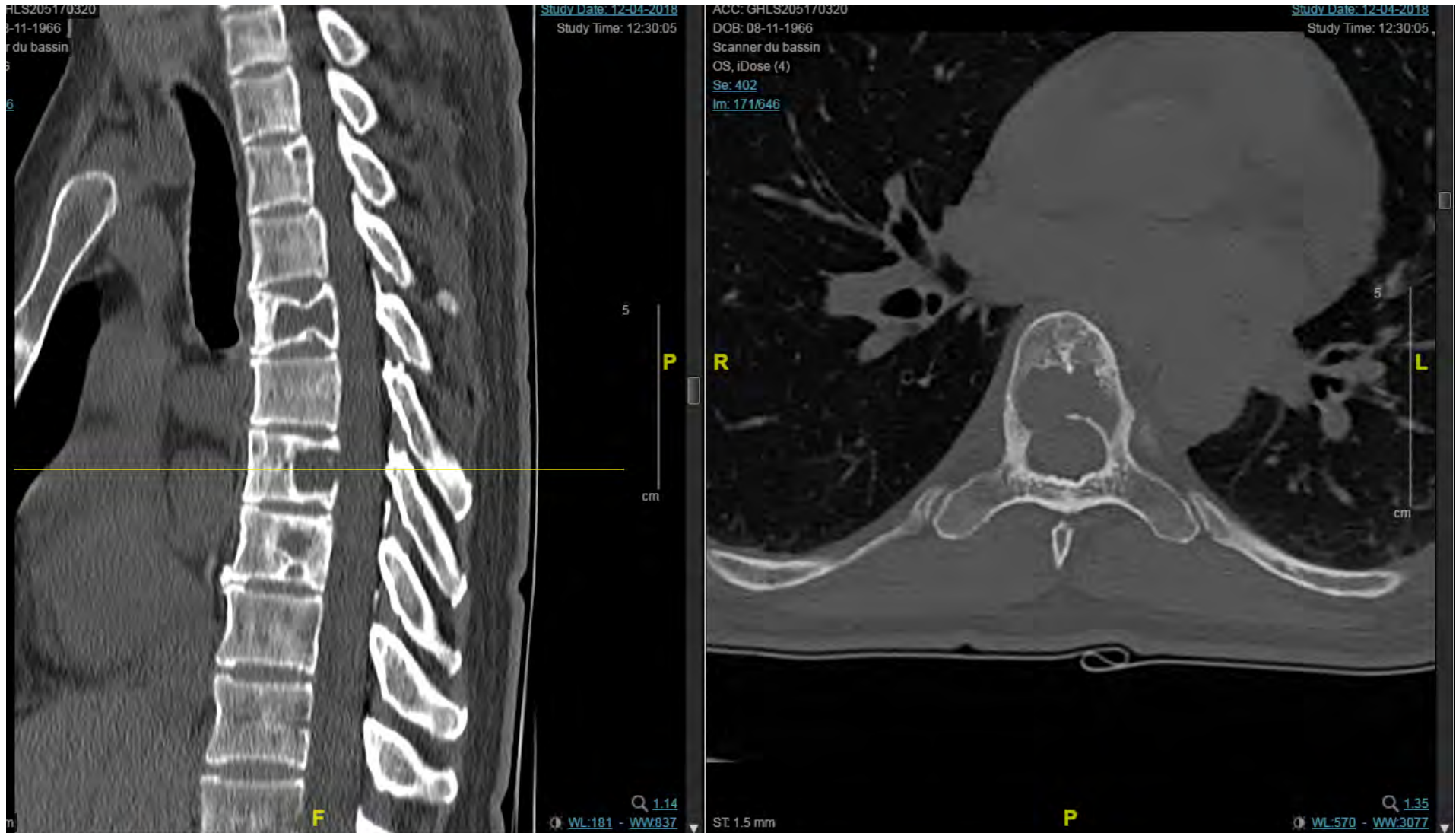
2) Comment évaluer les lésions ?

Clinique + Imagerie

Analyse de l'imagerie



Demande systématique de reconstructions osseuses (y compris en suivi)





Evaluation du risque fracturaire



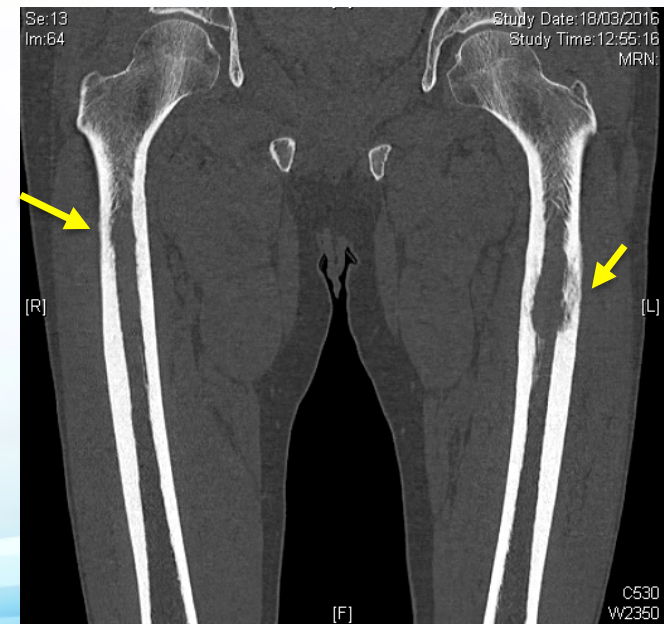
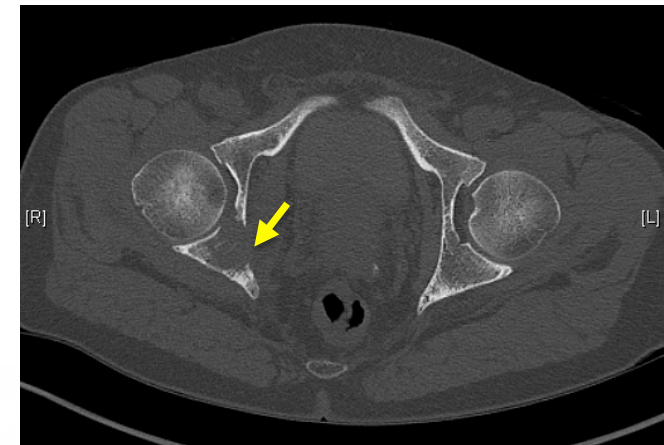
Histoire clinique...

- Patient de 65 ans, valide qui entre pour douleur du bras correspondant en fait à un cancer du poumon d'emblée multi-métastatique osseux



Histoire clinique...

- Patient de 65 ans, valide qui entre pour douleur du bras correspondant en fait à un cancer du poumon d'emblée multi-métastatique osseux



18/3/2016 - Analyse de la situation

- Oncologique
- Locomotrice

Histoire clinique ...

- Patient de 65 ans, valide qui entre pour douleur du bras correspondant en fait à un cancer du poumon d'emblée multi-métastatique osseux



23/3/16

Enclouage verrouillé
fémoral G et huméral G.
Décharge à D
Radiothérapie post-
opératoire.

Séquence thérapeutique proposée :

1/ mise en sécurité à gauche et décharge à droite

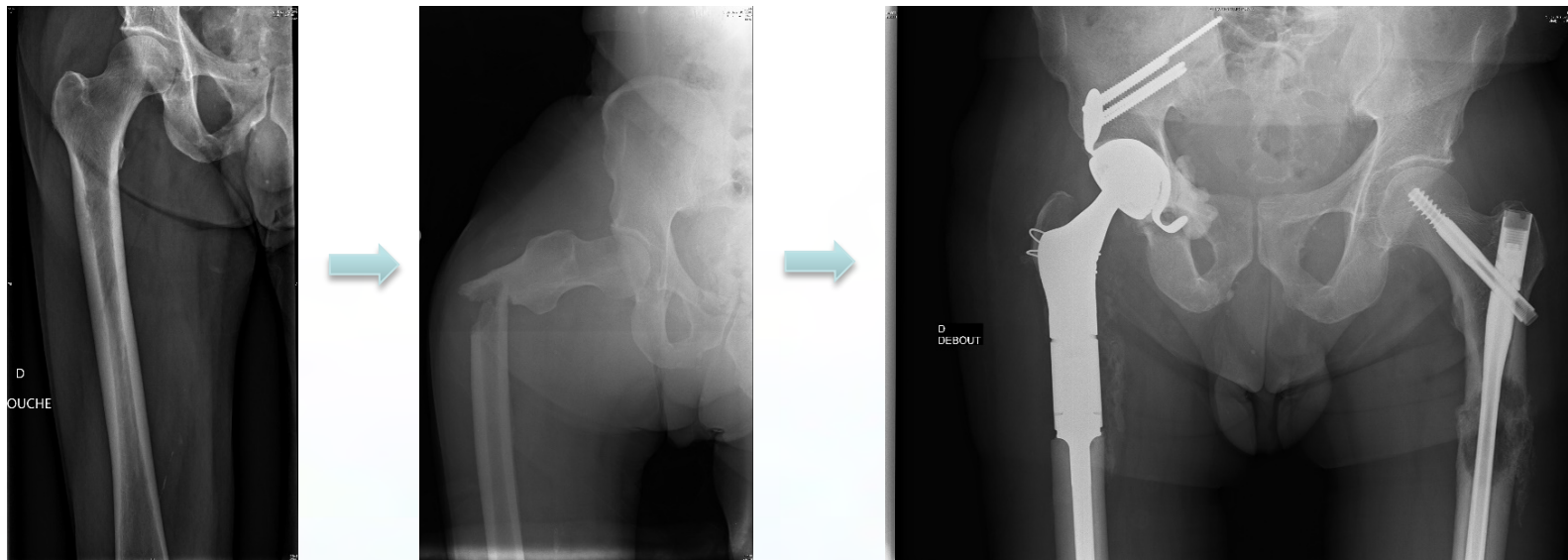
2/ première cure de chimiothérapie

3/ radiothérapie sur les sites opératoires

4/ prothèse de résection à droite dans un deuxième temps

Histoire clinique...

- Patient de 65 ans, valide qui entre pour douleur du bras correspondant en fait à un cancer du poumon d'emblée multi-métastatique osseux



Réalité le 12/04/2016.....

1/ fracture pathologique à droite (lors d'un transfert)

2/ intervention en semi-urgence avec croix de Kerboule vissée et cimentée + prothèse de résection cimentée à droite

3/ chimiothérapie et radiothérapie post-op intercalée = RETARD de TRAITEMENT

Outils disponibles de prédiction du risque de fracture en oncologie

- **Expérience et conviction des participants à la RCP**



Outils disponibles de prédiction du risque de fracture en oncologie

- **Score SINS (Spinal Instability Neoplastic Score)**

ITEM	SCORE	
LOCALISATION	Charnières (C0-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
	Rachis mobile (C3-C6, L2-L4)	2
	Rachis semi-rigide (T3-T10)	1
	Rachis rigide (S2-S5)	0
DOULEUR MECANIQUE	OUI	3
	Douleur non mécanique	1
	Indolore	0
LESION OSSEUSE	Lytique	2
	Mixte	1
	Condensant	0
ALIGNEMENT	Subluxation/translation	4
	Déformation harmonieuse	2
	Normal	0
TASSEMENT VERTEBRAL	>50%	3
	<50%	2
	Ostéolyse>50% sans tassement	1
	aucun	0
ATTEINTE DES ÉLÉMENTS POSTÉRIEURS	Bilatérale	3
	Unilatérale	1
	aucune	0
TOTAL	/ 18 pts	
Interprétation du score		
De 0-6points : stable - De 7-12points : potentiellement instable - De 13-18 points : instable		

Outils disponibles de prédiction du risque de fracture en oncologie

- Score de Mirels**

Score	Site of lesion	Size of lesion	Nature of lesion	Pain
1	Upper limb	< 1/3 of cortex	Blastic	Mild
2	Lower limb	1/3 - 2/3 of cortex	Mixed	Moderate
3	Trochanteric	> 2/3 of cortex	Lytic	Functional

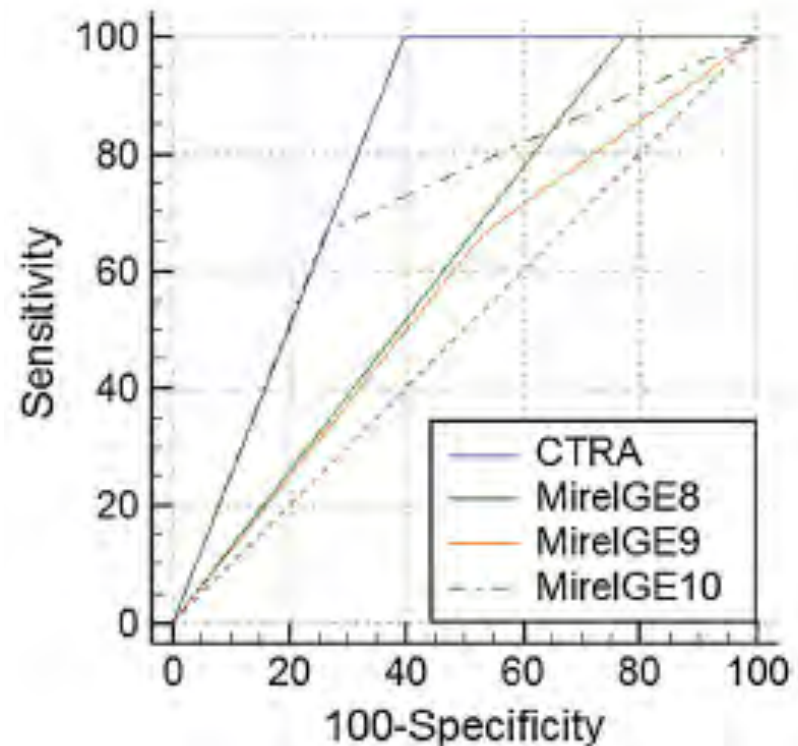
Interprétation

Score	Fracture Risk	Recommendation
≥ 9	33% - 100%	Prophylactic fixation recommended

Outils disponibles de prédiction du risque de fracture en oncologie

Limites du score de Mirels

- Peu utilisé
- Mauvaises performances
 - AUC (95% CI): 0.57 (0.46-0.67)
 - Sensitivité (95% CI): 67% (22%-96%)
 - Spécificité (95% CI): 48% (36%-60%)

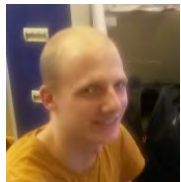


Développer des outils numériques non-invasifs d'évaluation de la résistance mécanique de l'os métastatique



Projet MEKANOS

Recherche Clinique



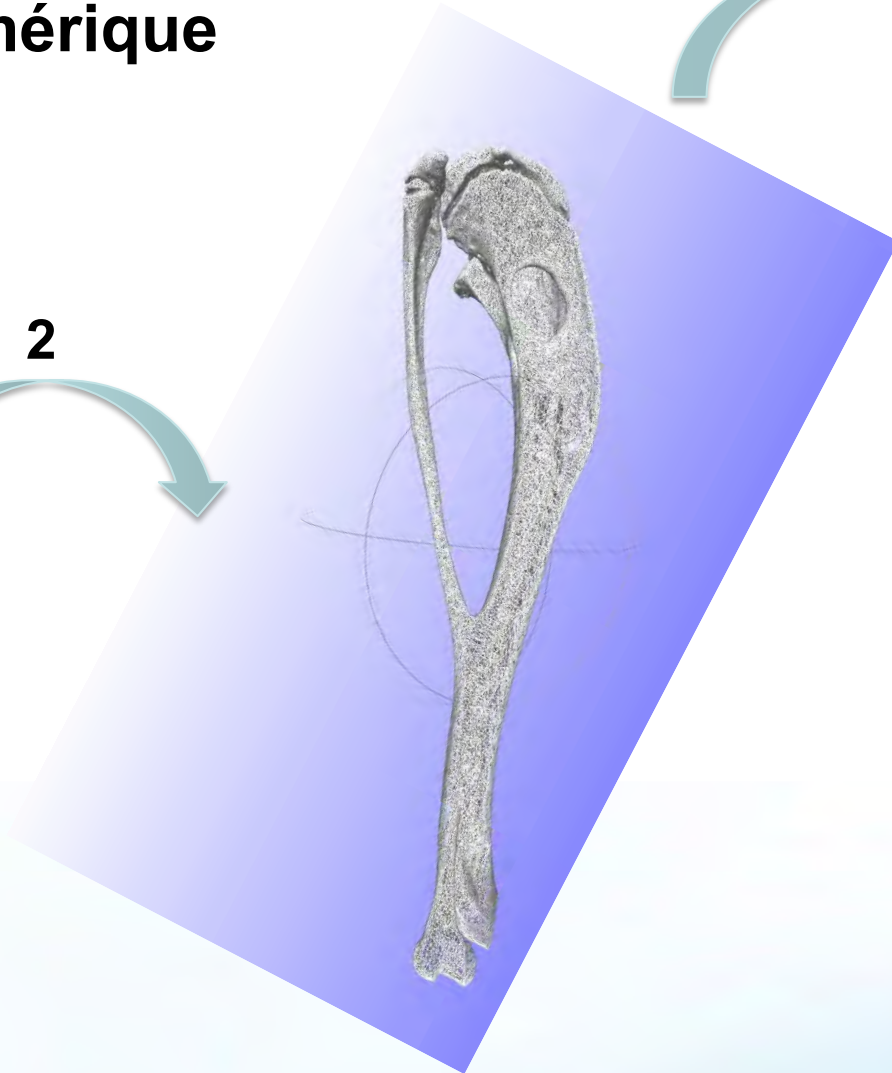
Simulation numérique

1



Scanner qCT -
Skyscan® et
reconstruction
3D
voxel

2



Maillage
hexaédrique
(Volmo® Ltd)

3



Contrainte



Simulation
numérique par
FEA (Abaqus®
Dassault System)

Tests mécaniques en compression



Bose 5500

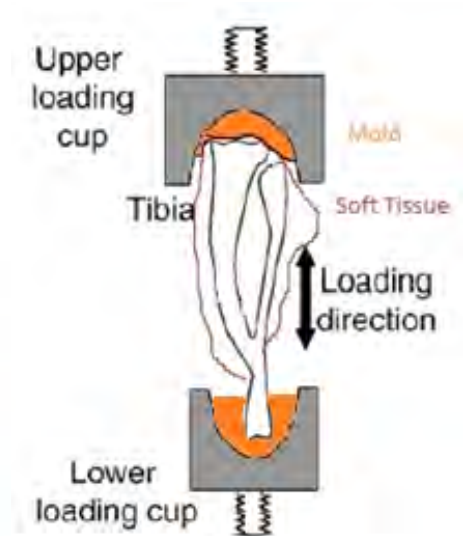
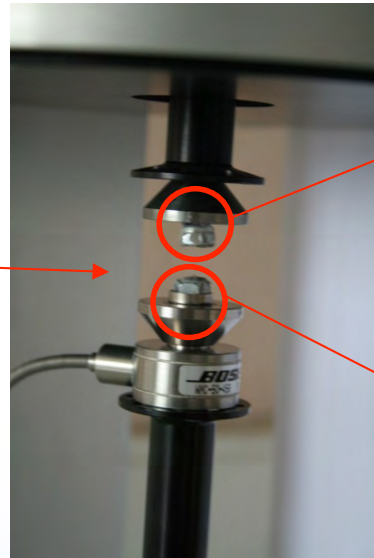


Schéma du montage de chargement

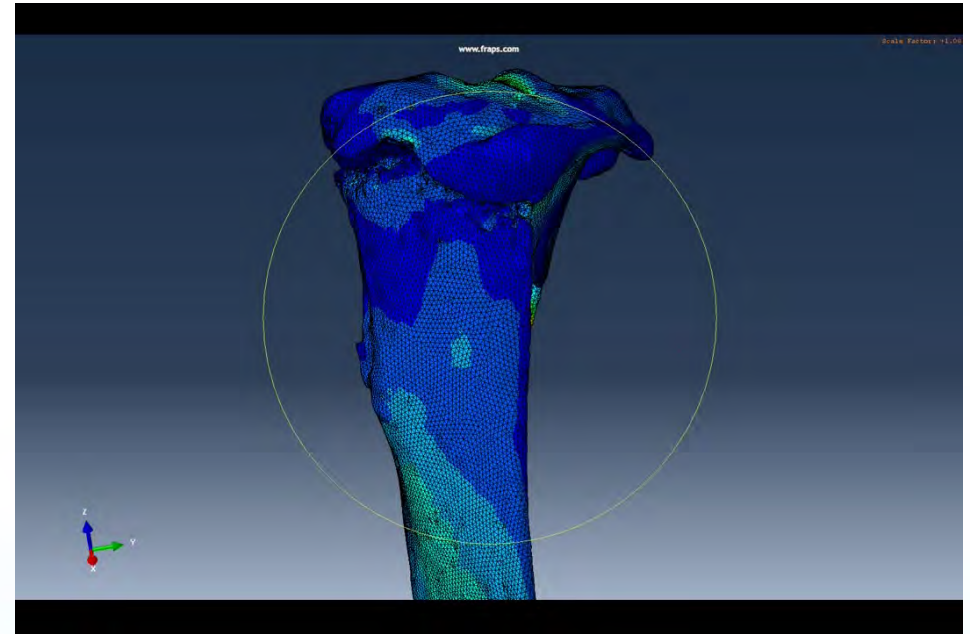
Précyclage:

- Chargement dynamique
- Pic: 2N
- 0,5 Hz
- 10 cycles

Test destructif:

- Chargement quasi-statique
- Immédiatement après précyclage
- Déplacement appliqué: 0,03 mm/s jusqu'à rupture
- Données extraites: raideur, force ultime, énergie totale

Exemple de comparaison entre simulation numérique et validation par les tests mécaniques



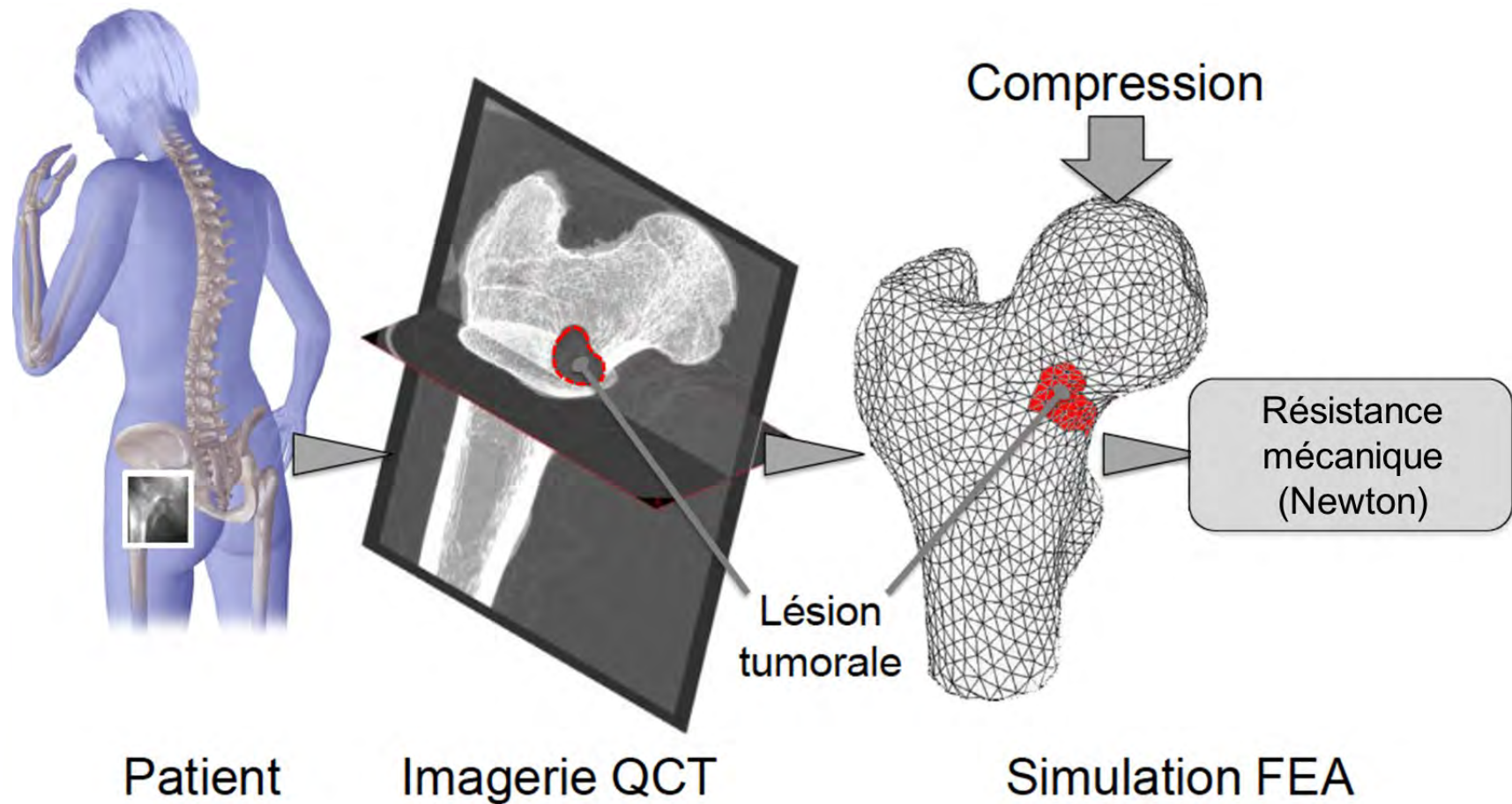
After mechanical test

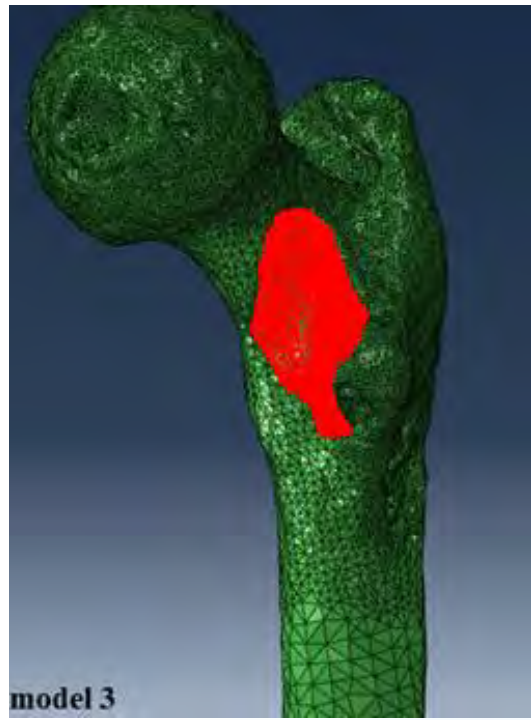
Simulation of mechanical test



Next step: Include the bone metastasis into the model

Transfert à l'homme





Lesion material property (Young's modulus of elasticity of lesion) (M Pa)

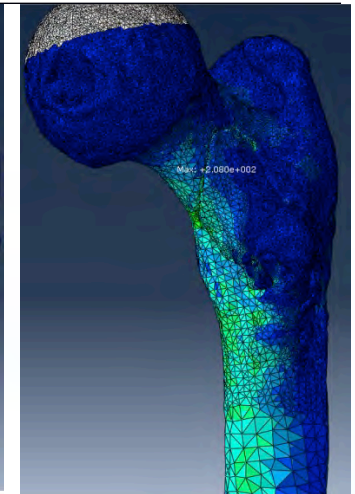
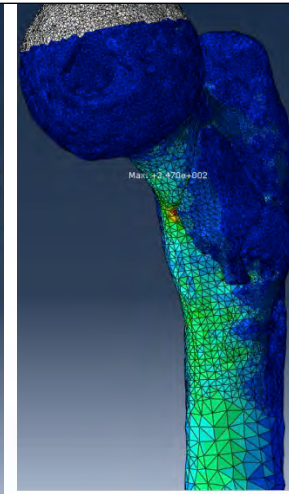
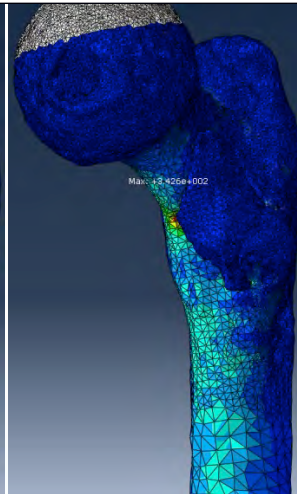
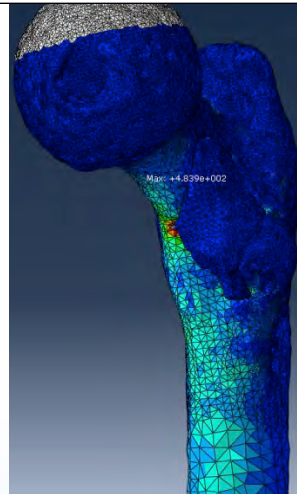
0 (hole)

500

2000

7000

Abaqus® simulations: Stresses and their distributions (Femoral medial view)



Maximum VON MISES STRESS (M Pa)

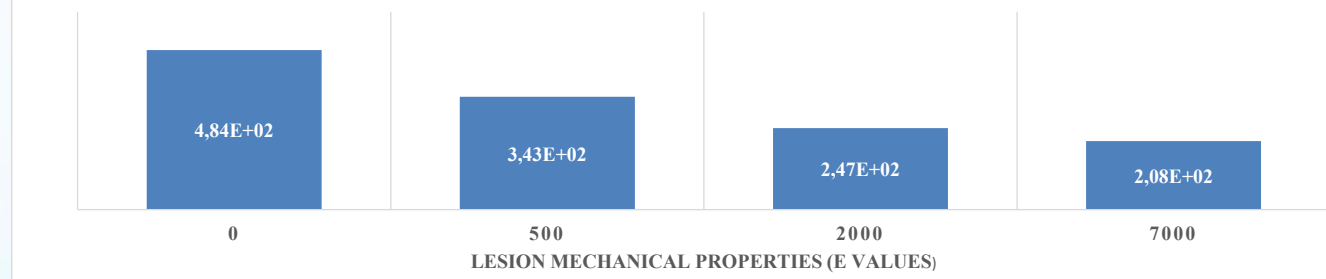
4.84E+02

3.43E+02

2.47E+02

2.08E+02

VISUAL COMPARISON OF MAXIMUM VON MISES STRESSES VALUES (M PA)



ETUDE CLINIQUE

- Etude prospective multicentrique
 - Evaluation osseuse transversale
 - Suivi observationnel de la prise en charge et des évènements osseux durant les 3 mois
- Patients présentant des lésions métastatiques (sein, poumon, rein) ou myélomateuses du rachis ou du fémur
- Objectif principal
Identification de la résistance mécanique d'une lésion secondaire osseuse (vertèbre ou fémur) par simulation numérique (FEA et force en compression)

CONSORTIUM

**A Feydy
Cochin APHP**

**MH Vieillard
Lille**

**N Girard
Institut Curie**

**F Debiais
Poitiers**

**B Bouvard
Angers**

**A Bellière
Clermont Ferrand**



**A Baillet
Grenoble**

**C Confavreux
Lyon**

**L Claude
Centre Léon Bérard, Lyon**

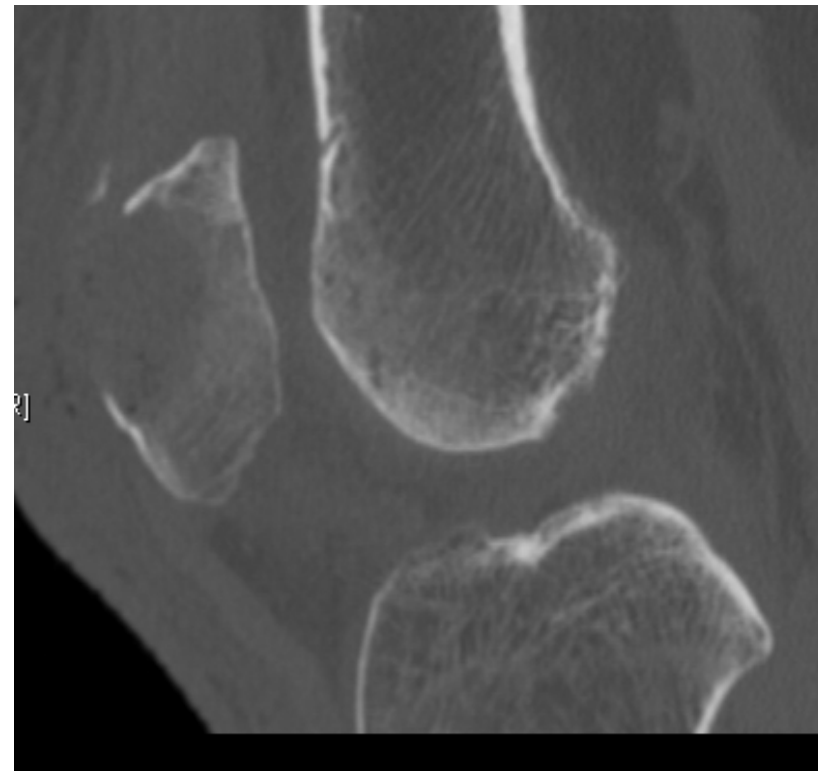
**T thomas
St Etienne**

3) Exemple de stratégie locale



Cas : homme de 76 ans

- Vient pour douleur du genou droit. Radiographie simple discrète lyse de rotule. Image scanner ci-jointe.



Cas

- IRM



Cas



FACE ANTERIEURE



FACE POSTERIEURE



1./GENOU G EXT_T

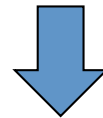


1/GENOU D EXT_T



Rassembler les éléments

- Préciser la lésion par TDM +/- IRM
- Bilan extension osseux et général (SO ou Pet)
- Diagnostic histologique
- Prise en charge double:
 - tumorale
 - dédiée osseuse



Terrain: bon état général, actif, pas de cachexie, fumeur

Diagnostic histologique

= adénocarcinome pulmonaire muté Kras

Extension:

Multiples nodules pulmonaires

Surrénale G

Rotule droite = méta os unique

Proposition programme personnalisé

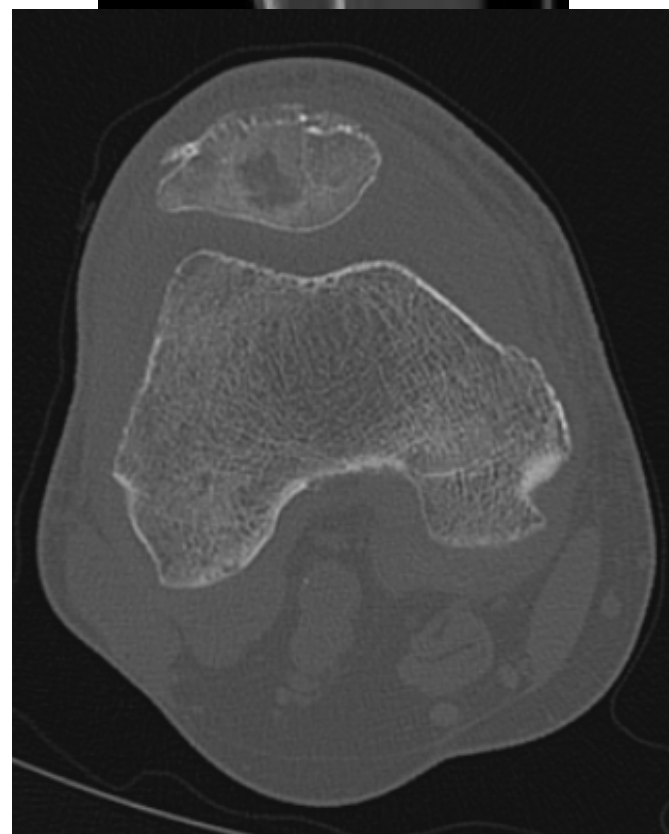
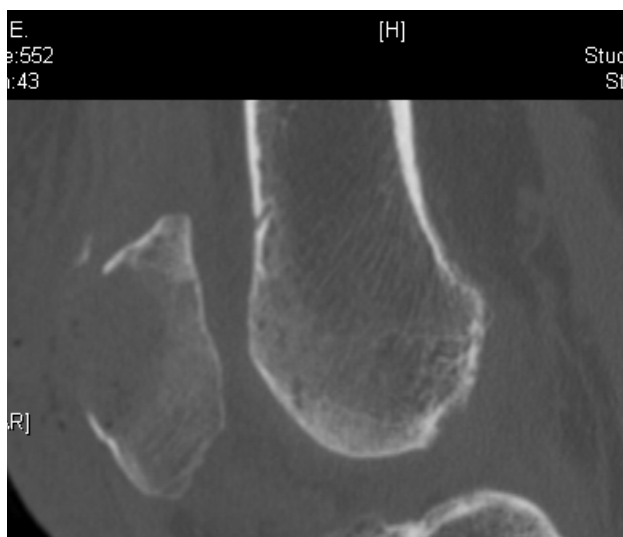
- Interdiction de flexion (risque arrachage)
- Antalgie par morphine mal supportée
- Traitement osseux systémique après correction vitamine D
- Traitement osseux local
 - Cryothérapie
 - Radiothérapie
- Chimiothérapie par Carbo-taxol
- Réévaluation à 3 mois

Cas

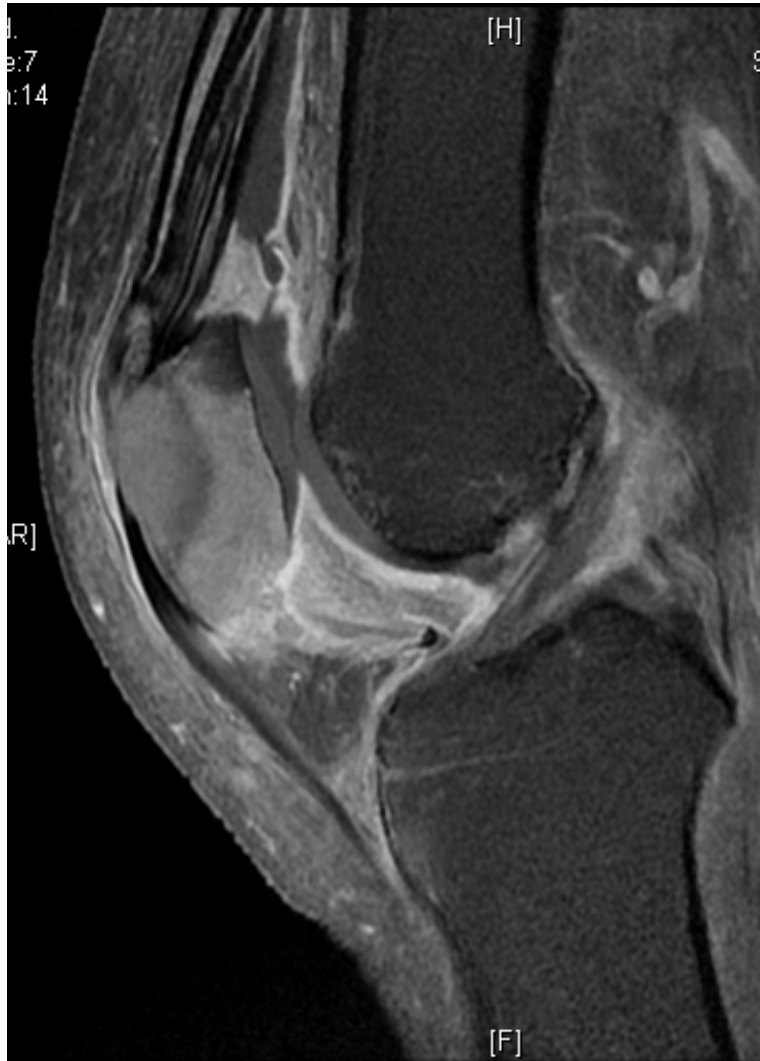
- Cryothérapie



- Réévaluation TDM



- Réévaluation IRM



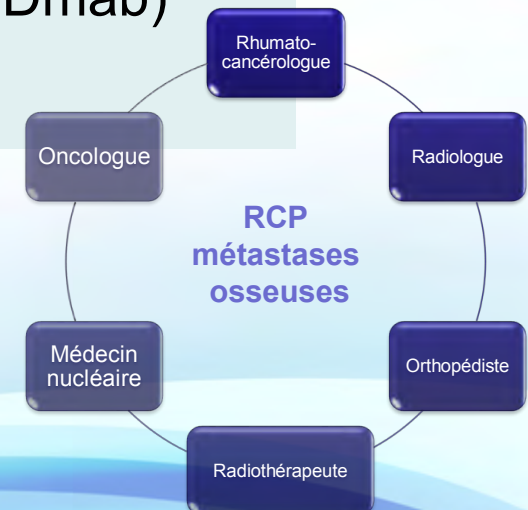
Conclusion

3 enjeux en RCP-OOS

- Diagnostic différentiel
- Diagnostic positif
- Bonne santé osseuse

= *fracture, douleur, hypercalcémie*

- Traitements systémiques osseux (BP, Dmab)
- Geste local



Indications de biopsie osseuse

- Localisation osseuse **isolée** au bilan initial
- Stade IV et preuve **histologique et moléculaire** délicate sur le primitif
- **Réévolution** = prouver la rechute
traquer de nouvelles mutations
- **Combiner un geste local** antalgique
(ex: cimentoplastie) avec une biopsie

**Algorithme de prise en charge
intégrée des métastases osseuses**

Cartographie des lésions osseuses

Risque fracturaire
Risque neurologique ?
Niveau douloureux ?

Identification des lésions cibles

Options thérapeutiques pour chaque lésion cible

Programme
oncologique

Etat général du
patient
et souhait exprimé

Proposition en RCP-OOS d'un parcours personnalisé
de prise en charge des métastases osseuses

Fluidifier la prise en charge des métastases osseuses entre les spécialités



Filière et points de blocage



Sensibiliser - former

Merci de votre attention...